N° CNRS A.O. 12218

PARIJS

THESE DE DOCTORAT D'ETAT

ES-SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

par

Suzanne ALTENBURGER - COMBRISSON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

Sujet de la Thèse :

L'EFFET OVERHAUSER DANS LES SYSTEMES EN ECHANGE. APPLICATIONS A L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE.

Soutenue le 12 Mars 1976. devant la Commission d'Examen

M. J. RIGAUDY — Président

Mme M.L. MARTIN

MM. J.J. BASSELIER

B.P. ROQUES — Examinateurs

F.W. WEHRLI

N° CNRS A.O. 12218

THESE DE DOCTORAT D'ETAT

ES-SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

par

Suzanne ALTENBURGER - COMBRISSON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

Sujet de la Thèse :

L'EFFET OVERHAUSER DANS LES SYSTEMES EN ECHANGE. APPLICATIONS A L'ANALYSE CONFORMATIONNELLE.

Soutenue le Mars 1976. devant la Commission d'Examen

M.	J. RIGAUDY	Président
Mme	M.L. MARTIN	Examinateurs
MM.	J.J. BASSELIER	
	B.P. ROQUES	
	F.W. WEHRLI	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548124_0007

A Monsieur Jean RIGAUDY

Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie
(Paris VI)

A Madame Maryvonne MARTIN

Professeur à l'Université de Nantes

A Monsieur Jean Jacques BASSELIER

Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie
(Paris VI)

A Monsieur Bernard ROQUES

Professeur à l'Université René Descartes
(Paris V)

Au Docteur Felix WEHRLI

Directeur Scientifique et Technique du Laboratoire de Recherche en Résonance Magnétique Nucléaire de la Société Varian. (ZUG - Suisse)

qui ont accepté de juger ce travail.

En témoignage de ma profonde gratitude.

Cette thèse a été effectuée à l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris, au Laboratoire de Synthèses Organiques dirigé par Monsieur le Professeur J. RIGAUDY. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude pour la bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

Le sujet de cette thèse m'a été proposé par Monsieur le Professeur B. ROQUES. Je tiens à lui adresser le témoignage de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il a constamment porté à ce travail, et pour les nombreux conseils et encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer. Son enthousiasme au travail et l'amitié qu'il m'a toujours témoignée m'ont aidée à franchir les moments difficiles et à mener à bien ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur A. HOREAU, Administrateur du Collège de France et à Monsieur le Professeur J.J. BASSELIER pour l'accueil bienveillant qu'ils m'ont toujours réservé et en particulier pour leur autorisation d'utiliser leurs appareils de Résonance Magnétique Nucléaire.

Je remercie Mesdames M.C. FOURNIE-ZALUSKI, C. GARBAY-JAUREGUIBERRY et Monsieur R. OBERLIN qui ont su mener à bien les synthèses parfois longues et délicates des composés étudiés.

Je tiens enfin à assurer de mon amitié tous ceux qui, tant au Laboratoire qu'à l'extérieur, m'ont apporté leur aide et leur sympathie et tout particulièrement Messieurs F. GOBERT et A. DEFOIN pour leur participation amicale à la réalisation de ce manuscrit.

Les premières expériences d'Effet Overhauser ont été effectuées grâce au souriant accueil de L. LACOMBE.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

1er CHAPITRE

L'EFFET OVERHAUSER. APPLICATION A DES DETERMINATIONS DE STRUCTURES DANS LES SYSTEMES RIGIDES.

I - THEORIE DE L'EFFET OVERHAUSER 7

1°) Calcul en termes de probabilité de transition 7
2°) Influence des différents phénomènes de relaxation 10
3°) Généralités sur les phénomènes de relaxation 13
a) Densité spectrale 13
b) Relation entre probabilité de transition et temps de relaxation 15
c) Définition du spectre blanc ou région de rétrécissement extrême 17

II - EXPRESSION DE L'EFFET OVERHAUSER EN FONCTION DE DIFFERENTS PARAMETRES 19

1°) Interactions intramoléculaires 20

2°) Interactions intra- et intermoléculaires: Variation avec la distance 23

3°) Cas où plusieurs spins S relaxent I 26

a) Cas de trois protons formant un système a x^2 28

b) Cas de trois protons formant un système a m x 30

c) Cas d'un système linéaire..... 32

d) L'absence d'accroissement OVERHAUSER n'est pas une preuve d'éloignement!..... 33

III - APPLICATION DES MESURES DE N.O.E. A DES ETUDES CONFORMATIONNELLES..... 35

1°) Introduction..... 35

a) Un seul des deux rotamères est peuplé, la population de l'autre étant inférieure ou égale à 5%..... 36

b) Les deux rotamères sont peuplés et l'équilibre est rapide..... 36

c) Les deux rotamères sont peuplés et la vitesse d'échange est moyenne ou lente..... 36

2°) Exemples de molécules existant sous une seule conformation : les dérivés acylés du thiophène..... 37

a) Vérification expérimentale de certains points de la théorie : N.O.E. maximum 50%..... 38

b) Système à trois protons : Le formyl-2 bromo-4 thiophène..... 40

c) Cas d'un système linéaire : Le formyl-2 bromo-5 thiophène..... 42

d) N.O.E. mesuré entre un méthyle et un proton: Le dibromo-4,5 acétyl-2 thiophène..... 44

3°) Etude de dérivés dans lesquels l'équilibre conformationnel est rapide : 44

a) R = H : N-acétyl formyl-2 pyrrole..... 48

b) R = CH_3 : N-acétyl acétyl-2 pyrrole..... 51

CONCLUSION..... 53

BIBLIOGRAPHIE..... 55

2ième CHAPITRE

APPLICATION DE L'EFFET OVERHAUSER DANS LES SYSTEMES EN ECHANGE

I - CALCUL RELATIF A L'EFFET OVERHAUSER DANS UN SYSTEME SOUMIS A UN ECHANGE CONFORMATIONNEL..... 63

1°) Rappel des équations générales..... 63

2°) Equations relatives à l'effet OVERHAUSER pour un système en échange..... 65

3°) Discussion des résultats..... 67

a) Cas général..... 67

b) Echange lent..... 67

c) Cas où $\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$ 69

4°) Exemple du diméthylformamide :..... 71

a) Irradiation du CH_3-1 : $S_{Z1} = 0$ 72

b) Irradiation du CH_3-2 : $S_{Z2} = 0$ 73

II - APPLICATION A L'ETUDE CONFORMATIONNELLE DU FORMYL-2 BROMO-4 FURANNE 75

1°) Résultats..... 75

2°) Mesure des temps de relaxation..... 79

3°) Discussion..... 80

III - APPLICATION AUX AMIDES..... 83

1°) Rappels..... 83
a) Echange lent 84
b) Echange intermédiaire..... 84
c) Echange rapide..... 84

2°) Etude des N-acétyl pyrrole et N-acétyl nitro-3 pyrrole..... 86
a) Description des spectres..... 87
b) Mesures de N.O.E..... 89
c) Mesures des temps de relaxation..... 93

3°) Etude de la N-formyl indoline..... 95
4°) Etude de la N-acétyl Proline..... 98
a) Description du spectre..... 99
b) Détermination des barrières de rotation, des temps de vie des conformères et des temps de relaxation..... 100
c) Mesures d'effet OVERHAUSER..... 101
d) Etude des couplages lointains..... 102

CONCLUSION..... 105
BIBLIOGRAPHIE..... 107

3ième CHAPITRE

DISCUSSION DES DIFFERENTES METHODES D'ATTRIBUTION DE STRUCTURE.

I - EFFET DE CHAMP DU CARBONYLE 113

1°)Règles en vigueur..... 113
2°) Résultats..... 115
3°) Discussion..... 116

II - COUPLAGES . EFFET DE SOLVANT . TEMPS DE RELAXATION 123

1°) Couplages..... 123
2°) Effet de solvant..... 124
3°) Utilisation des temps de relaxation longitudinale des protons..... 129

III - UTILISATION EN ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN RMN ^{13}C 133

1°) Généralités..... 133
2°) Résultats..... 135
a) Furfural et acétyl-2 furanne..... 135
b) Amides hétéroaromatiques et α - β insaturés... 138
c) Proline et dérivés..... 144

3°) Discussion..... 147
a) Les effets électroniques..... 147
b) Les effets de proximité..... 154
c) Les effets de champ électrique..... 155

CONCLUSION..... 159
BIBLIOGRAPHIE..... 161

PARTIE EXPERIMENTALE 165

:-:-:-:-:-:

INTRODUCTION

Durant de nombreuses années, la diffraction des Rayons-X a été pratiquement la seule méthode d'accès aux structures moléculaires. Elle reste une méthode de choix pour déterminer avec précision la géométrie des molécules à l'état solide.

Le grand mérite des méthodes de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) est de permettre d'accéder à ces géométries en solution. La RMN est donc devenue très rapidement l'une des principales méthodes d'analyse conformationnelle. Le développement récent des techniques par impulsions permettant d'examiner la plupart des noyaux en solution très diluée ou des noyaux peu sensibles en abondance naturelle, a élargi le domaine d'application de la RMN à la biologie et à la pharmacologie moléculaires. En particulier, la connaissance des conformations privilégiées aussi bien des substrats que des macromolécules (protéines, polynucléotides) peut permettre de rendre compte de leurs interactions.

La RMN est d'autre part une méthode dynamique pouvant conduire à la mesure des paramètres cinétiques et thermodynamiques des équilibres.

L'exploitation des spectres RMN en analyse conformationnelle, exige la mise au point de méthodes sûres d'attribution des structures.

Le but de cette thèse a donc été d'examiner en détail et de manière critique les différentes méthodes d'attribution et d'en proposer de nouvelles, étayées par des déterminations expérimentales.

Ce travail sera divisé en trois chapitres.

Deux chapitres seront consacrés à la théorie et aux applications de l'effet OVERHAUSER.

Le premier traitera de façon théorique des différents mécanismes de relaxation longitudinale et de l'effet OVERHAUSER dans les systèmes fixes. Les différents cas rencontrés seront explicités expérimentalement sur des composés modèles.

Dans le second, nous établirons les relations décrivant l'effet OVERHAUSER dans les systèmes en échange et leurs applications à la résolution de problèmes conformationnels en série hétéroaromatique. Ceci permettra de discuter les avantages et les limites de l'utilisation des mesures d'effet OVERHAUSER en analyse conformationnelle.

Enfin, le troisième chapitre sera consacré à une analyse détaillée des techniques habituellement utilisées dans la détermination des structures (effets d'anisotropie en RMN ^{1}H, couplages stéréospécifiques, effets de solvant). Nous envisagerons également la possibilité d'utiliser les temps de relaxation longitudinale des protons.Une partie importante de ce chapitre sera dévolue à la RMN ^{13}C. Les résonances des carbones , soumis à l'effet de champ électrique du carbonyle, peuvent également être considérées comme caractéristiques de la structure.

L'utilisation de l'effet OVERHAUSER comme méthode dépourvue d'ambiguïté permettra de tester sur de nombreux composés modèles la validité des crières d'attribution précédemment retenus.

Chapitre I

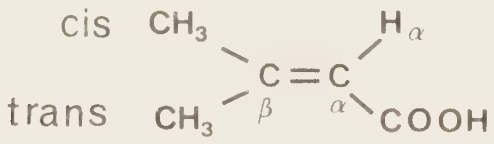
L'EFFET OVERHAUSER

APPLICATION A DES DETERMINATIONS DE STRUCTURES DANS LES SYSTEMES RIGIDES

L'effet OVERHAUSER , tel qu'il a été décrit par OVERHAUSER en 1953 [1,2] , se traduit par l'apparition d'une polarisation des noyaux d'un métal lorsque les spins électroniques des électrons sont saturés par un champ de fréquence appropriée. Cette polarisation résulte d'un processus de relaxation paramagnétique provenant du couplage hyperfin entre les électrons de conduction et les spins des noyaux. En 1955, SOLOMON [3] met en évidence un effet OVERHAUSER sur le noyau de ^{19}F lorsque la résonance du proton de l'acide fluorhydrique anhydre est saturée. L'expérience inverse est également possible: saturation des noyaux de fluor, effet OVERHAUSER observé sur les protons. Dans cette expérience l'effet OVERHAUSER, se traduit par une augmentation du signal de résonance du noyau observé.

C'est donc bien l'analogue de la polarisation observée dans les métaux par OVERHAUSER. En 1956 SOLOMON et BLOEMBERGEN montrent que le mécanisme de relaxation responsable de l'effet OVERHAUSER dans l'acide fluorhydrique pur, peut ne pas être uniquement dipôle-dipôle, mais qu'il y a lieu de tenir compte du couplage scalaire existant entre H et F . Grâce à une série d'expériences utilisant des solutions d'acide fluorhydrique dans l'eau, la mesure des temps de relaxation longitudinale T_1 des différents noyaux et celle de l'effet OVERHAUSER permet aux auteurs de déterminer l'arrangement des noyaux dans la solution: les noyaux de fluor forment de longues chaînes qui se meuvent lentement ; les noyaux d'hydrogène eux, en échange rapide avec ceux des molécules d'eau, sont extrèmement mobiles. Cette étude, la première de ce type à notre connaissance, montre la remarquable finesse des mesures conjointes de relaxation et d'effet OVERHAUSER, puisqu'elles permettent d'accéder à la disposition relative des noyaux et à leur mobilité au sein de la solution. Ce type d'étude s'est considérablement développé et multiplié depuis quelques années, grâce en particulier aux expériences faites en résonance du ^{13}C.

Entre les premiers résultats de SOLOMON et ces dernières années, l'effet OVERHAUSER en résonance magnétique du proton (RMN ^1H) a, le plus souvent, servi à des déterminations structurales reposant sur la dépendance en $1/r^6$ de l'effet observé, r étant la distance séparant les noyaux entre lesquels l'effet OVERHAUSER nucléaire (N.O.E.) est mesuré. ANET et BOURN[5], en 1965, utilisent pour la première fois le N.O.E. à des déterminations de structure de ce genre: ils ont, entre autre, examiné les N.O.E. obtenus sur le proton H_α de l'acide β,β-diméthylacrilique par irradiation successive des CH_3:



Acide β,β-diméthylacrilique

L'irradiation du CH_3 à champ fort entraîne une augmentation du signal du proton H_α de 17%, celle du CH_3 à champ faible, une très légère diminution de ce même signal. Le CH_3 à champ fort est donc cis par rapport à H_α puisqu'il contribue pour une large part à la relaxation de H_α. Il est par conséquent plus proche de ce proton que ne l'est l'autre méthyle. La littérature entre 1965 et 1975 offre de très nombreux exemples de ce type, dont les références sont pour la plupart contenues dans les mises au point de BACHERS et SCHAEFER [6], BELL et SAUNDERS [7], et le livre de NOGGLE et SCHIRMER[8].

Nous allons, dans la suite, donner le traitement théorique de l'effet OVERHAUSER en insistant sur les expressions tenant compte des phénomènes de relaxation dont il résulte. Le rôle des différents paramètres sera mis en évidence dans une série d'exemples faisant partie des études faites au laboratoire.

I - THEORIE DE L'EFFET OVERHAUSER

1°) Calcul en termes de probabilité de transition.

L'effet OVERHAUSER résulte de l'interaction magnétique des spins nucléaires. Souvent désignée par le terme de couplage, qui dans ce cas n'a pas le sens habituel de couplage scalaire, cette interaction a pour origine l'existence de phénomènes de relaxation. Considérons l'exemple le plus simple possible, celui de deux noyaux I et S que nous supposerons tous deux de spin 1/2. Leurs aimantations I_Z et S_Z ne sont pas indépendantes mais couplées par relaxation. Le système, formé par l'ensemble de ces deux noyaux, comporte 4 niveaux d'énergie, dont les populations de BOLTZMANN à l'équilibre, sont désignées par N_{++} N_{--}...etc. Entre ces différents niveaux existent les probabilités de transition W_0, W_1, W_1', W_2 selon que le nombre total de spin Σ_Z de la transition est 0, 1 ou 2 (fig.1).

La variation de population d'un niveau s'exprime en fonction des populations des autres niveaux:

$$(1) \qquad \frac{dN_{++}}{dt} = -(W_1+W_1'+W_2)N_{++} + W_1'N_{+-} + W_1N_{-+} + W_2N_{--} + \text{Cste}$$

Des relations semblables peuvent être écrites pour:

$$\frac{dN_{+-}}{dt} \; ; \; \frac{dN_{-+}}{dt} \; ; \; \frac{dN_{--}}{dt} \; .$$

Les aimantations longitudinales instantanées I_Z et S_Z s'obtiennent en fonction des populations des niveaux:

$$I_Z = K\left[(N_{++} + N_{+-}) - (N_{-+} + N_{--})\right] \quad *$$

(2)

$$S_Z = K\left[(N_{++} + N_{-+}) - (N_{+-} + N_{--})\right]$$

En introduisant ces grandeurs dans les relations (1) on obtient :

$$\frac{dI_Z}{dt} = -(W_0+2W_1+W_2)(I_Z-I_Z^0) - (W_2-W_0)(S_Z-S_Z^0)$$

(3)

$$\frac{dS_Z}{dt} = -(W_2-W_0)(I_Z-I_Z^0) - (W_0+2W_1'+W_2)(S_Z-S_Z^0)$$

Lorsque l'on sature par irradiation la résonance de S , (S_Z=0), un nouvel état d'équilibre s'établit et lorsqu'il est atteint , $\frac{dI_Z}{dt} = 0$. La nouvelle valeur I_Z de l'aimantation de I est donnée par:

(4) $$I_Z = I_0 + \frac{W_2 - W_0}{W_0+2W_1+W_2} S_0 \quad **$$

La différence $I_Z - I_0$ qui selon les cas, peut être positive ou négative est une mesure de l'effet OVERHAUSER.

* *K est une constante de proportionnalité.*

** $I_Z^0 = I^0$, $S_Z^0 = S^0$ *sont les aimantations en l'absence de perturbation et proviennent des constantes des équations (1).*

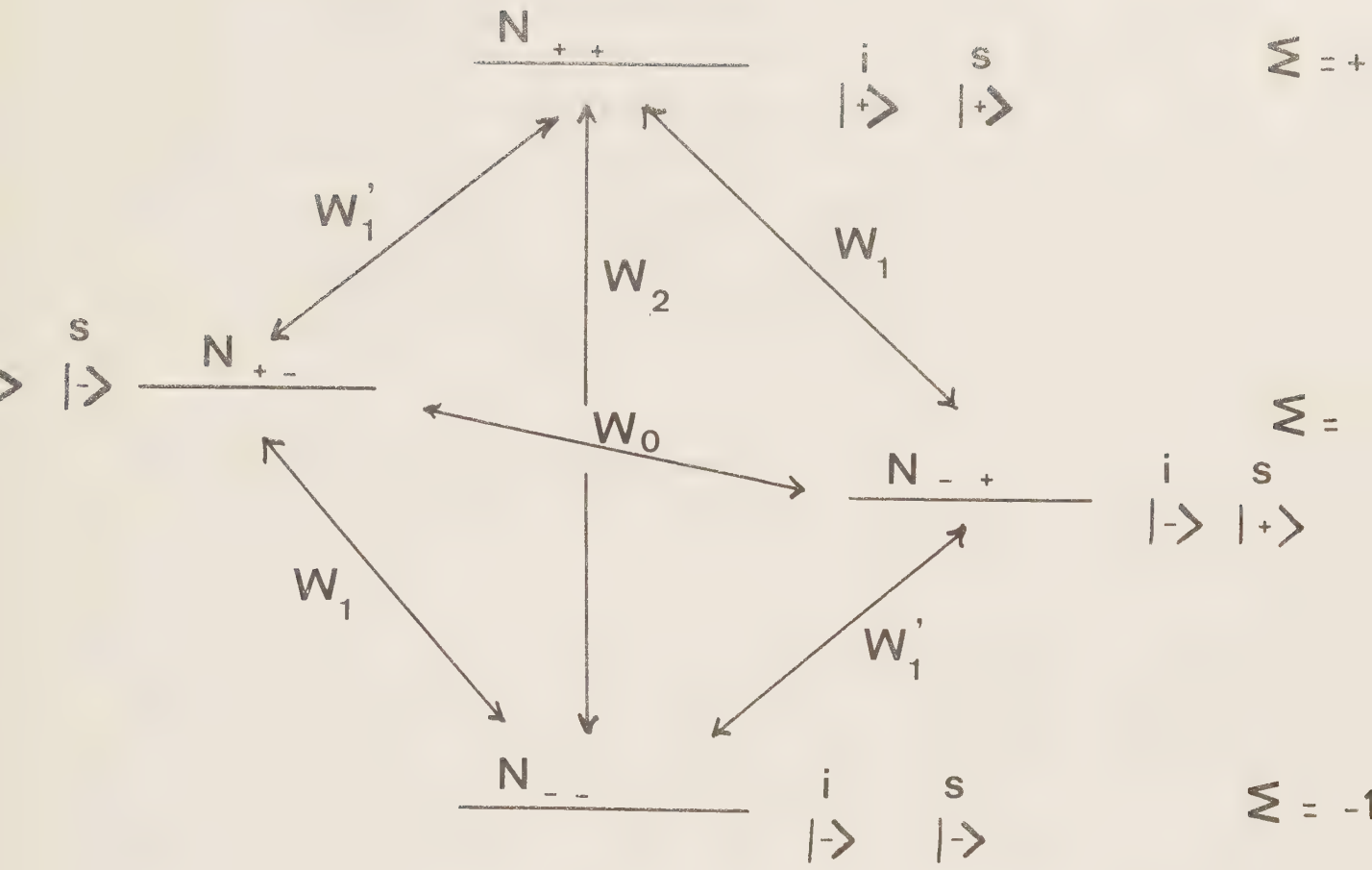


Figure 1: Diagramme des niveaux d'énergie et probabilité de transition entre ces niveaux pour un système de noyaux I et S de spin 1/2 .

2°) Influence des différents phénomènes de relaxation.

Les probabilités W de transition entre niveaux d'énergie ne sont pas nulles, du fait de l'existence de fluctuations aléatoires du champ magnétique, crées par l'un des noyaux I au niveau de l'autre S . Si de plus I et S ne sont pas isolés mais entourés par "le milieu"(ou réseau), il existera, du fait de l'agitation thermique, des variations aléatoires de champ magnétique local ΔH_{loc} au niveau de I (ou de S) qui, sous certaines conditions, induiront des transitions. Ces interactions sont désignées dans l'ensemble par "phénomènes de relaxation spin-réseau" ou "relaxation longitudinale",* dont il existe différentes sortes.

- Relaxation dipôle-dipôle.

Le couplage ou interaction mutuelle directe à travers l'espace des dipôles I et S , est le mécanisme de relaxation le plus fréquent, désigné par relaxation dipôle-dipôle.

- Relaxation spin rotation.

Une petite molécule ou un groupement en rotation rapide (CH_3 par exemple), crée une relaxation dite "spin rotation".

- Relaxation par anisotropie du déplacement chimique.

Des liaisons très anisotropes telles que C≡ N, C≡ C, du fait de l'agitation moléculaire, créent des fluctuations locales de champ et sont responsables d'une relaxation dite par "anisotropie du déplacement chimique".

- Relaxation par couplage scalaire.

Le couplage scalaire entre deux noyaux, lorsqu'il est modulé dans le temps, est source de relaxation "par couplage scalaire". Ceci se produit soit lorsque l'un des noyaux a un spin supérieur à 1/2 (noyau quadrupolaire se relaxant rapidement), soit par échange chimique [4] (^1H et ^{19}F de l'acide fluorhydrique contenant des traces d'eau).

* *Cette dénomination provient du fait que ces phénomènes de relaxation n'interviennent que dans des variations de la composante longitudinale (sur $\overrightarrow{OZ}$, direction de $\overrightarrow{H_0}$) de l'aimantation.*

- Relaxation quadrupolaire.

Cette relaxation n'existe que pour les noyaux dont le nombre de spin I est supérieur à 1/2. Pour ces noyaux I >1/2, l'efficacité de ce type de relaxation est telle que c'est le seul mécanisme à envisager, du moins pour les noyaux tels que ^{14}N, ^{17}O, ^{2}H, contenus dans un composé organique.

Chaque type de relaxation est caractérisé par un temps de relaxation T_1 ou une vitesse de relaxation $1/T_1$. Si un noyau se relaxe par différents mécanismes, les vitesses de relaxation s'ajoutent.

(5) $$\frac{1}{T_1}\text{Total} = \frac{1}{T_1^{DD}} + \frac{1}{T_1^{SR}} + \frac{1}{T_1^{CA}} + \frac{1}{T_1^{SC}} + \frac{1}{T_1^{Q}}$$

T_1^{DD} = Temps de relaxation longitudinal dipôle-dipôle.

T_1^{SR} = " " " spin rotation.

T_1^{CA} = " " " par anisotropie du déplacement chimique.

T_1^{SC} = " " " par couplage scalaire.

T_1^{Q} = " " " quadrupolaire.

Examinons un peu plus en détail le premier type de relaxation.

La relaxation dipôle-dipôle entre I et S implique, entre autre, le changement simultané [9] des états de spin de I et de S .Il s'en suit qu' une transition telle que W_2 (Passage de |+> , |+> à |-> , |->) ou bien W_0 (Passage de |+> , |-> à |-> , |+>) ne peut résulter que d'une interaction dipôle-dipôle.

L'existence d'un effet OVERHAUSER entre I et S est liée à l'existence d'une relaxation dipolaire entre I et S .

Si I et S se relaxent mutuellement par relaxation dipôle-dipôle l'effet OVERHAUSER faisant intervenir la différence $W_2 - W_0$, sera positif si W_2 est supérieur à W_0, négatif dans le cas contraire.

SOLOMON [4] a montré que W_0 était supérieur à W_2 dans le cas d'une relaxation par couplage scalaire: pour une solution d'acide fluorhydrique dans l'eau, en plus de la relaxation dipôle-dipôle entre ^1H et ^{19}F, existe une relaxation par couplage scalaire, le couplage scalaire de ^1H et ^{19}F étant modulé par l'échange chimique des protons avec ceux des molécules d'eau. Ce cas , théoriquement très intéressant, n'est pas fréquemment rencontré, car la plupart des mesures de N.O.E. sont effectuées sur des molécules organiques ne présentant pas d'échange chimique.

Dans la plupart des cas, lorsqu'il existe une relaxation dipôle-dipôle efficace entre I et S , W_2 est supérieur à W_0 et l'effet OVERHAUSER obtenu est positif.

Le mécanisme de relaxation dipôle-dipôle contribue aussi aux transitions de probabilité W_1 et W_1' : un seul des noyaux I ou S change d'état de spin, l'autre dissipe l'énergie sous une forme quelconque.

Dans le cas où d'autres mécanismes de relaxation coexistent , ils contribuent aux probabilités W_1 et W_1' uniquement. Ainsi W_1 (et W_1') peuvent être séparés en deux termes : W_1 dû à la relaxation dipôle-dipôle, et W_1^* dû à d'autres mécanismes de relaxation.

Dans ces conditions, l'expression de l'effet OVERHAUSER devient:

$$(6) \qquad I_Z - I_0 = \frac{W_2 - W_0}{W_0 + 2W_1 + W_2 + 2W_1^*} S_0$$

La coexistence de différents mécanismes de relaxation entre I et S se traduit par une diminution de l'effet OVERHAUSER.

En particulier, lorsque la mesure s'effectue sur des solutions de composés organiques, l'oxygène dissous introduit une relaxation paramagnétique extrêmement efficace (W_1^* très grande) qui rend le N.O.E. impossible à observer.

Dans tout ce qui précède, il n'a pas été précisé si les noyaux I et S appartenaient à la même molécule ou non. Dans le premier cas, l'effet OVERHAUSER est intramoléculaire, dans le second cas intermoléculaire. L'existence d'un effet OVERHAUSER intermoléculaire a été prouvée la première fois par KAISER [10], dans un mélange chloroforme-cyclohexane dans la proportion de 1/5 :

La saturation par irradiation du signal du cyclohexane entraîne une augmentation de 31% du signal du chloroforme. La relaxation dipôle-dipôle entre protons de différentes molécules est donc possible et efficace dans certaines conditions.

Les applications de l'effet OVERHAUSER traitées dans cette thèse concernant essentiellement des protons, nous nous limiterons dans la suite de la présentation théorique, au cas homonucléaire (I et S de même nature, des protons par exemple) et nous supposerons que les mécanismes de relaxation autre que dipolaire ont une contribution négligeable ($W_1 \overset{*}{\sim} 0$) .

Avec ces hypothèses, on exprime le pourcentage d'accroissement OVERHAUSER par :

$$f_I(S) = \frac{I_Z - I_0}{I_0} = \frac{W_2 - W_0}{W_0 + 2W_1 + W_2} \cdot \frac{\gamma_I}{\gamma_S} \qquad (7)$$

Dans le cas homonucléaire $\gamma_S = \gamma_I$

$$f_I(S) = \frac{W_2 - W_0}{W_0 + 2W_1 + W_2} \quad * \qquad (8)$$

3°) Généralités sur les phénomènes de relaxation

a) Densité spectrale

Tous les phénomènes de relaxation ne sont possibles que par l'existence de fluctuations aléatoires du champ local $H_{loc}(t)$. Mais seules les fluctuations de fréquence ν voisine de la fréquence de Larmor du noyau considéré ν_0 , seront efficaces pour produire de la relaxation. On ca-

* $f_I(S)$ = *N.O.E. observé sur I par irradiation de S.*

ractérise [11,12] les fluctuations de champ local $H_{loc}(t)$ par leur spectre de fréquence $J(\omega)$ donné par l'expression

$$J(\omega)=\int_{-\infty}^{+\infty} \overline{H_{loc}^{*}(t)\, H_{loc}(t)}\; e^{-\frac{|\tau|}{\tau_c}}\; e^{-i\omega\tau}\, d\tau \qquad (9)$$

$$J(\omega) = \overline{H_{loc}^{*}(t)\, H_{loc}(t)} \cdot \frac{2\,\tau_c}{1+\omega^2\,\tau_c^2} \qquad (10)$$

$$\omega = 2\pi\nu \qquad\qquad \omega_o = 2\pi\nu_o$$

Dans cette expression $\overline{H_{loc}^{*}(t)\, H_{loc}(t)}$ représente la moyenne statistique de l'amplitude des champs locaux, dans l'ensemble de l'échantillon. L'expression de $H_{loc}(t)$, quantité complexe, sera différente selon le mécanisme de relaxation considéré. Le terme $\frac{2\,\tau_c}{1+\omega^2\,\tau_c^2}$ provient de l'évolution dans le temps d'un mouvement instantané : on admet qu'une fluctuation donnée du champ local s'estompe dans le temps selon une loi exponentielle, caractérisée par la constante de temps τ_c : τ_c est appelé, par définition, temps de corrélation. Pour une molécule de forme sensiblement sphérique, se déplaçant, au sein de la solution, de façon isotrope, $1/\tau_c$ caractérise la vitesse de réorientation moléculaire. Pour une petite molécule, la réorientation moléculaire est rapide et τ_c est court. Pour une grosse molécule, les mouvements d'ensemble sont beaucoup plus lents et caractérisés par des τ_c longs. Par ailleurs, τ_c varie avec la température.

La variation de $J(\omega)$ en fonction de ω pour différents τ_c est représentée figure 2.

La surface délimitée par ces courbes, $\int_{-\infty}^{+\infty} J(\omega)\, d\omega$, étant indépendante de τ_c , les variations de τ_c n'affectent que la distribution de la densité spectrale: Si τ_c est long (grosses molécules) , les mouvements de faible fréquence sont très efficaces mais pour $\omega = \omega_o$, $J(\omega_o)$ a déjà une très faible valeur. Pour des mouvements très rapides (très petites molécules), τ_c est court et $J(\omega)$ a une faible valeur dans tout le domaine de fréquence.

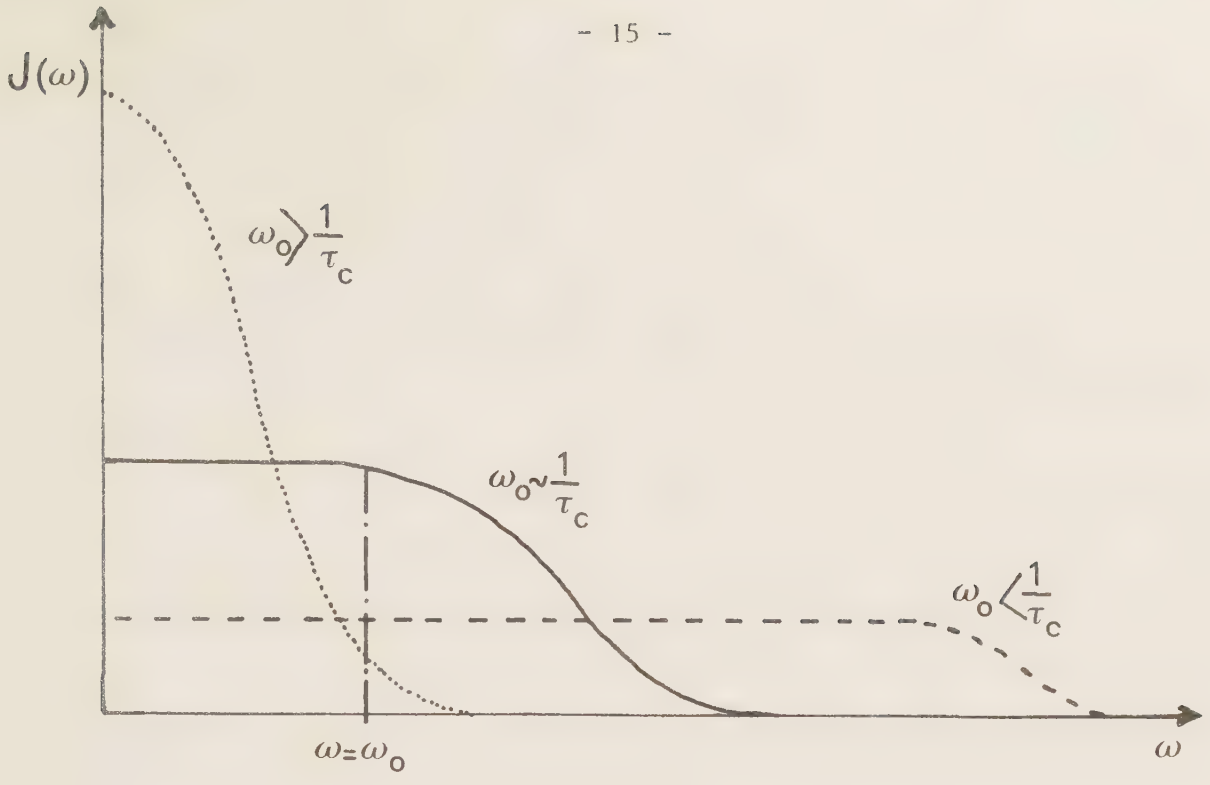


Figure 2 : Variation de la densité spectrale $J(\omega)$ en fonction de ω pour différentes valeurs de τ_c . La fréquence de LARMOR est représentée par ω_o.

Les mouvements les plus efficaces en relaxation ($J(\omega)$ grand) sont ceux caractérisés par le temps de corrélation τ_c tel que $\omega_o \sim 1/\tau_c$.

b) Relation entre probabilité de transition et temps de relaxation.

On peut relier les probabilités de transition W au temps de relaxation T_1 . En effet, un processus de relaxation résulte de transitions induites entre les niveaux d'énergie des spins nucléaires. Or ces transitions sont possibles du fait des fluctuations du champ local $H_{loc}(t)$. En considérant $H_{loc}(t)$ comme une simple perturbation du champ total H_0 ($H_{loc} \ll H_0$) on peut calculer la probabilité $W_{\alpha\beta}$ d'avoir une transition entre les niveaux α et β , séparés en fréquence par $\nu_{\alpha\beta}$, associée à la perturbation instantanée $H_{loc}(t)$. La probabilité d'avoir la fréquence $\nu_{\alpha\beta}$ dans la perturbation $H_{loc}(t)$ étant par définition $J(\omega_{\alpha\beta})$, $W_{\alpha\beta}$ est donné par :

$$W_{\alpha\beta} = \gamma^2 \, J(\omega_{\alpha\beta}) \qquad (11)$$

En remplaçant $J(\omega)$ par son expression en fonction de τ_c on obtient:

$$W_{\alpha\beta} = \gamma^2 \overline{H^*_{loc}(t)\, H_{loc}(t)} \; \frac{\tau_c}{1 + \omega_{\alpha\beta}^2 \tau_c^2} \qquad (12)$$

Pour un noyau isolé dans un champ magnétique, seuls sont présents deux niveaux d'énergie et:

$$W_{\alpha\beta} = \frac{1}{T_1} \qquad (13)$$

Pour un système comportant plusieurs noyaux couplés par relaxation, les relations reliant les $W_{\alpha\beta}$ et T_1 sont plus complexes. Plusieurs T_1 sont nécessaires pour définir le processus de relaxation.

Dans le cas d'un système à deux noyaux, I et S , la différence $W_2 - W_0$ est appelée " vitesse de relaxation dipôle-dipôle mutuelle" $\frac{1}{T_{IS}}$

$$W_2 - W_0 = \frac{1}{T_{IS}} \qquad (14)$$

La somme $W_0 + 2W_1 + W_2$ est la vitesse de relaxation dipôle-dipôle de I .

$$W_0 + 2W_1 + W_2 = \frac{1}{T_{II}} \qquad (15)$$

En introduisant T_{II} et T_{IS} dans l'équation (7) , l'effet OVERHAUSER s'exprime en fonction des temps de relaxation par :

$$f_I(S) = \frac{1/T_{IS}}{1/T_{II}} \qquad (16)$$

Dans le cas homonucléaire , on peut la plupart du temps considérer que:

$$T_{IS} = T_{SI}$$

c) Définition du spectre blanc ou région de rétrécissement extrême.

Dans beaucoup de petites molécules faisant l'objet de mesures de temps de relaxation ou d'effet OVERHAUSER, une simplification de l'équation (12) est possible. En effet τ_c , pour les molécules organiques courantes, est de l'ordre de 10^{-12} s et, pour les appareils commerciaux dont les champs magnétiques sont de 14.1 kG et 23.5 kG , ω est de l'ordre de 10^7 à 10^8 radians par seconde. Le terme $\omega^2 \tau_c^2$ est alors négligeable devant 1 et $W_{\alpha\beta}$ s'exprime par :

$$W_{\alpha\beta} = \gamma^2 \overline{H^*_{loc}(t)\, H_{loc}(t)}\ \tau_c \qquad (17)$$

Cette région de la densité spectrale, indépendante de ω est appelée "spectre blanc " ou "région de rétrécissement extrême " [11,12].

Dans ces conditions, l'expression de $W_{\alpha\beta}$ étant plus simple, celles des T_1 le sera aussi. La vitesse de relaxation $1/T_1$ est alors fonction uniquement de τ_c. De par sa définition, τ_c caractérise la rapidité des mouvements moléculaires. La figure 3 donne la variation de T_1 (et de T_2) avec τ_c pour différentes valeurs de ω_o.

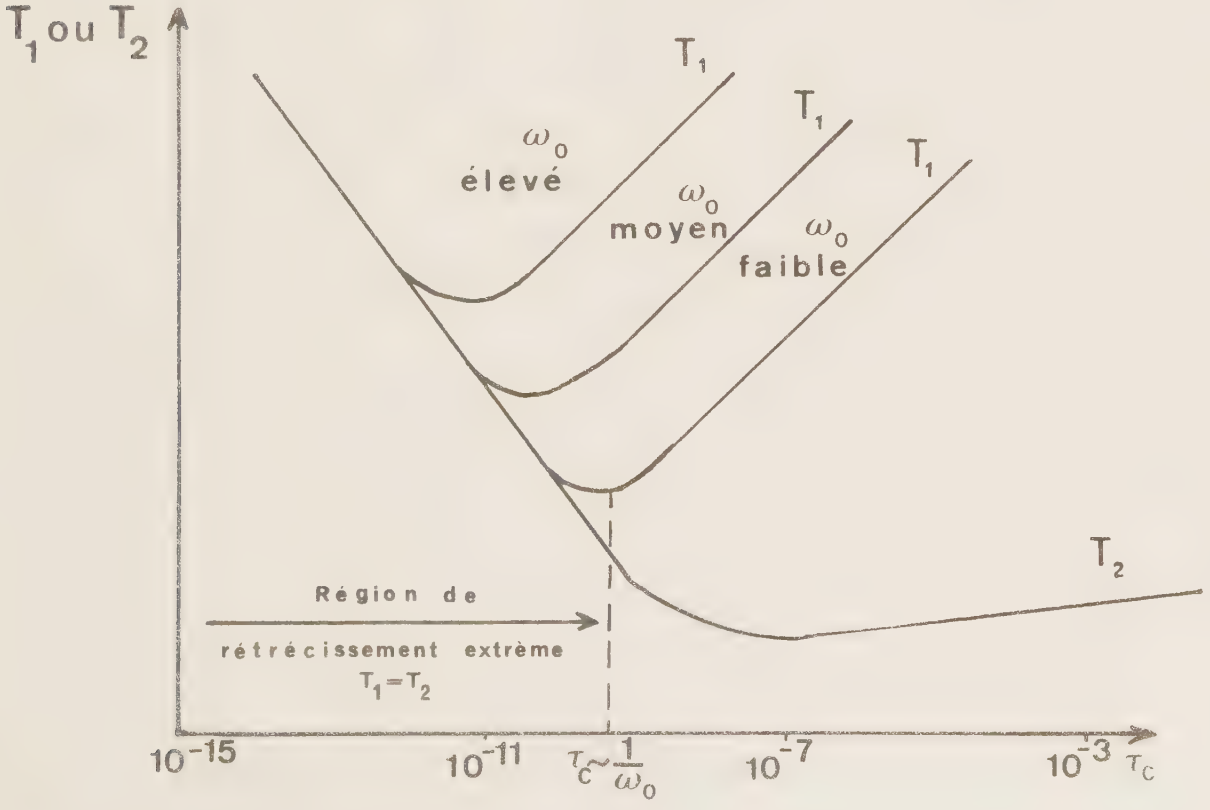


Figure 3 : Variation des temps de relaxation T_1 et T_2 en fonction de τ_c pour différentes valeurs de ω_o

Plus les mouvements sont rapides, plus τ_c est court. Du point de vue de la relaxation, l'efficacité de tels mouvements est moins grande: T_1 est donc long. Pour des mouvements plus lents, τ_c augmente, T_1 diminue, ce qui indique une relaxation de plus en plus efficace. T_1 est minimum pour $\tau_c \sim \frac{1}{\omega_o}$, valeur délimitant la région de rétrécissement extrême. Ensuite T_1 augmente avec τ_c.

En conclusion, les T_1 des noyaux des petites molécules sont en général longs, ceux d'une grosse molécule, plus courts. Pour une molécule moyenne en solution, le temps de relaxation longitudinale dipôle-dipôle augmente quand la température s'élève, et diminue quand la température de la solution s'abaisse. Les autres mécanismes de relaxation peuvent varier différemment avec la température.

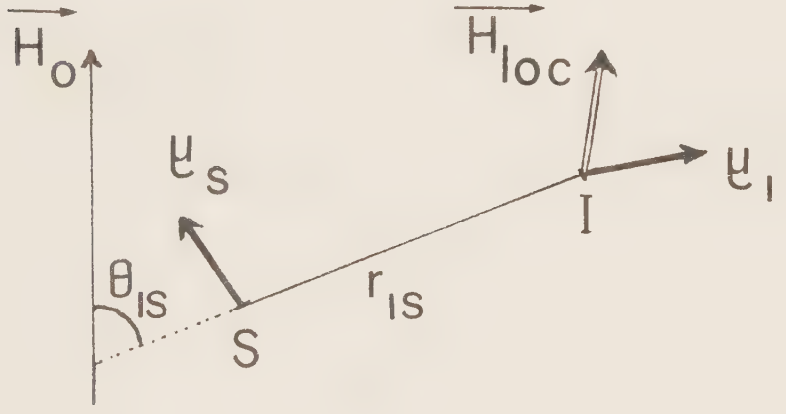
Les expériences présentées par la suite, se situent pour la plupart dans la région de rétrécissement extrême, excepté pour quelques unes d'entre elles où l'on tend vers la limite $\tau_c \sim \frac{1}{\omega_o}$.

* * *

II- EXPRESSION DE L'EFFET OVERHAUSER EN FONCTION DES DIFFERENTS PARAMETRES

Si le processus de relaxation entre I et S est essentiellement dipolaire, $H_{loc}(t)$ peut être calculé à partir de l'expression du dipôle :

$$H_{loc} = \pm \frac{\mu_S}{r_{IS}^3} (3 \cos^2 \theta_{IS} - 1) \qquad (18)$$



Dans cette expression, le dipôle est constitué par l'un des noyaux S et produit au niveau de I , un champ local proportionnel au moment magnétique μ de S , à l'inverse de la troisième puissance de la distance r_{IS}, et à un facteur angulaire.

A ce niveau, I et S peuvent appartenir ou non à la même molécule et l'interaction peut être intra ou intermoléculaire.

Dans le premier cas, I et S font partie d'un système rigide, r_{IS} est constant et seul θ_{IS} varie avec l'agitation moléculaire caractérisée par τ_c . Nous excluons, pour ce chapitre, le cas où r_{IS} est modulé par un échange conformationnel.

Dans le second cas, r_{IS} est en général assez grand et l'intensité moyenne du H_{loc}(inter) faible. De plus r_{IS} et θ_{IS} varient dans le temps et il faut prendre en considération, à la fois, les mouvements de rotation et de tranlation des molécules.

Examinons chacun des cas séparément.

1°) Interaction intramoléculaire.

En supposant qu'il n'existe entre I et S qu'une interaction dipôle-dipôle intramoléculaire mutuelle et en limitant le calcul au cas où I et S sont de même nature, de spin 1/2 , les expressions des W sont les suivantes [3] :

(19) $$W_0 = \frac{1}{10} \hbar^2 \gamma^4 \frac{\tau_c}{r^6} \quad *$$

(20) $$W_1 = W_1' = \frac{3}{20} \hbar^2 \gamma^4 \frac{1}{r^6} \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2}$$

(21) $$W_2 = \frac{3}{5} \hbar^2 \gamma^4 \frac{1}{r^6} \frac{\tau_c}{1 + 4\omega^2 \tau_c^2}$$

* *τ_c, en toute rigueur, est, dans cette présentation, le temps de réorientation du vecteur $\vec{IS}$*

(22) $$\frac{1}{T_{IS}} = W_2 - W_0 = \hbar^2\gamma^4 \frac{1}{r^6}\left[\frac{3}{5}\frac{\tau_c}{1 + 4\omega^2\tau_c^2} - \frac{1}{10}\tau_c\right]$$

Dans le cas du rétrécissement extrême :

(23) $$\frac{1}{T_{IS}} = \frac{1}{2}\hbar^2\gamma^4 \frac{\tau_c}{r^6}.$$

D'autre part,

$$\frac{1}{T_{II}} = W_0 + 2W_1 + W_2$$

(24) $$\frac{1}{T_{II}} = \hbar^2 \gamma^4 \frac{1}{r^6}\left[\frac{1}{10}\tau_c + \frac{3}{10}\frac{\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2} + \frac{6}{10}\frac{\tau_c}{1 + 4\omega^2\tau_c^2}\right]$$

Dans le cas du rétrécissement extrême :

(25) $$\frac{1}{T_{II}} = \hbar^2 \gamma^4 \frac{\tau_c}{r^6}$$

Or :

$$f_I(S) = \frac{1/T_{IS}}{1/T_{II}}$$

Donc :

(26) $$f_I(S) = 0.5$$

Ainsi, quand les hypothèses suivantes sont vérifiées : région de rétrécissement extrême, I et S de même nature et de spin 1/2 , relaxation exclusivement mutuelle et de type dipôle-dipôle, l'effet OVERHAUSER est une constante et vaut 0.5.

Cette valeur de l'accroissement OVERHAUSER représente un maximum puisque, comme nous l'avons démontré auparavant, lorsque d'autres phénomènes entrent en jeu, ils diminuent la valeur du N.O.E. théorique.

Lorsque I et S ne sont pas de même nature, cette valeur de 0.5 doit être multipliée par $\frac{\gamma_S}{\gamma_I}$.

Pour des mesures de N.O.E. effectuées sur de très grosses molécules biologiques [13,14] , la simplification justifiée par le rétrécissement extrême n'est plus valable. L'expression du N.O.E. est alors :

$$f_I(S) = \frac{5 + \omega^2\tau_c^2 - 4\omega^4\tau_c^4}{10 + 23\omega^2\tau_c^2 + 4\omega^4\tau_c^4} \qquad (27)$$

La présence du terme en τ_c^4 , affecté du signe - , entraîne que , pour des τ_c très grands, (très grosses molécules , solutions très visqueuses,ou encore , molécules formant des associations du type empilement), l'effet OVERHAUSER ne se traduit plus par une augmentation du signal mais par une diminution qui peut aller jusqu'à une disparition complète . La figure 4 donne la variation du N.O.E. en fonction de τ_c.

Il est intéressant de constater que, contrairement à la variation continue et rapide de T_1 en fonction de τ_c , l'effet OVERHAUSER est constant tant que l'on est dans la région de rétrécissement extrême, et ne commence à diminuer que pour $\tau_c \sim \frac{1}{\omega_o}$. Nous verrons au chapitre II l'importance de ces variations dans l'analyse des conformations.

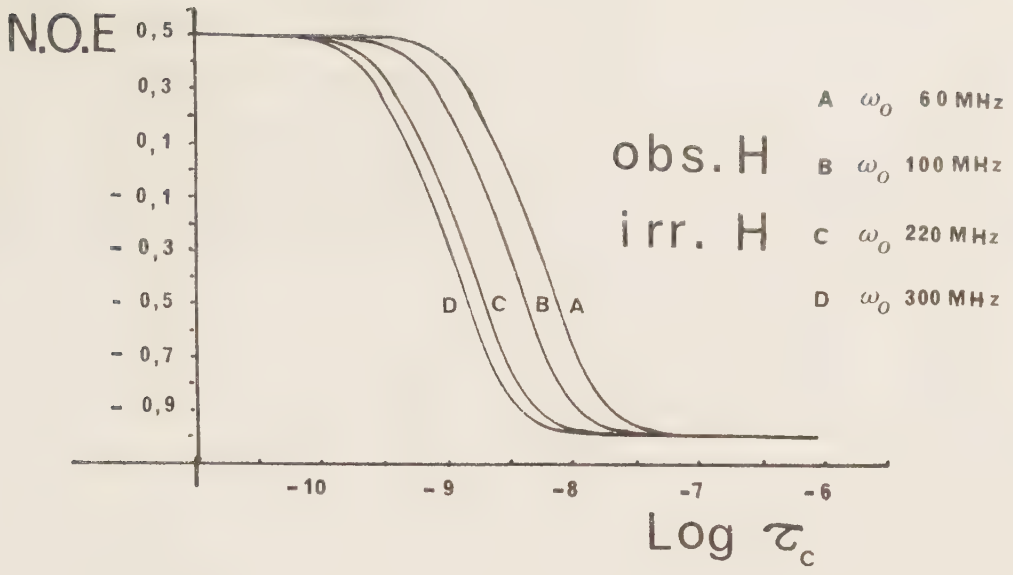


Figure 4 : Variation de l'effet OVERHAUSER en fonction de τ_c pour différentes valeurs de ω_o .

2°) Interactions intra- et intermoléculaires. Variations avec la distance.

Il est rare que , dans la pratique, les conditions idéales soient réunies pour que les dipôles I et S soient seuls présents dans la solution et se relaxent exclusivement mutuellement. Généralement les noyaux I et S sont entourés par d'autres molécules, en particulier par les molécules de solvant . BELL et SAUNDERS [15] ont démontré que la probabilité pour I de se relaxer en partie avec d'autres noyaux que S (par exemple avec le solvant), était d'autant plus importante que la distance r_{IS} était plus grande. Ceci peut être montré de la façon suivante :

La vitesse de relaxation mutuelle $1/T_{IS}$ ne comporte qu'un terme intramoléculaire. En supposant le mouvement de la molécule isotrope et caractérisé par un seul temps de corrélation dit "de réorientation moléculaire" τ_r , dans l'hypothèse du rétrécissement extrême, $\frac{1}{T_{IS}}$ a pour expression :

$$\frac{1}{T_{IS}} = \frac{1}{2} \hbar^2 \gamma^4 \frac{1}{r_{IS}^6} \tau_r \qquad (28)$$

L'équation (28) est analogue à l'équation (23) : τ_r remplace τ_c et concerne cette fois le mouvement de l'ensemble de la molécule, alors que τ_c, en toute rigueur, représentait le mouvement de réorientation du vecteur IS.

Par contre $\frac{1}{T_{II}}$, vitesse de relaxation dipôle-dipôle des noyaux I peut être divisé en une contribution intramoléculaire et une contribution intermoléculaire, cette dernière provenant de la probabilité W_1 uniquement.

$$\frac{1}{T_{II}} = \frac{1}{T_{II\ intra}} + \frac{1}{T_{II\ inter}} \qquad (29)$$

$\frac{1}{T_{II\ intra}}$ s'exprime de façon analogue à (25) en fonction de τ_r.

$$\frac{1}{T_{II\ intra}} = \hbar^2 \gamma^4 \frac{1}{r^6} \tau_r \qquad (30)$$

Si plusieurs protons S' , S" , dans la molécule relaxent I , leur contribution à $\frac{1}{T_{II\ intra}}$ est calculable par des expressions telles que (30), dans lesquelles r a la valeur appropriée correspondant à $r_{IS'}$, $r_{IS"}$ etc., τ_r par définition étant le même dans chaque cas.

Dans cette approximation, on néglige d'éventuelles relaxations croisées ce qui est légitime d'après HERTZ[16].

Le terme $\frac{1}{T_{II\ inter}}$ est plus complexe. En solution diluée, en l'absence d'associations spécifiques et fortes, la contribution intermoléculaire est essentiellement constituée par les interactions avec le solvant. Une expression de ce terme est donnée par GUTOWSKY et WOESSNER[17], dans l'hypothèse du rétrécissement extrême :

$$\frac{1}{T_{II\ inter}} = \frac{6}{5} \hbar^2 \gamma^4 \frac{\tau_t}{r_I^6} + \frac{2}{5} \hbar^2 \gamma^2 \tau_t \sum_A \gamma_A^2 A(A+1) \sum_b^{\infty} \frac{1}{r'^6} \qquad (31)$$

Σ_A représente la somme sur tous les noyaux de solvant possibles, de spin A et de rapport gyromagnétique γ_A ; r_I est la distance entre I et les protons d'autres molécules de soluté, r' est la distance entre I et tous les autres protons du solvant, b est le rayon de plus grande approche et τ_t est le temps de corrélation de translation isotrope. Le premier terme de cette expression peut être négligé en solution diluée puisque r_I distance entre molécules est grande. La somme $\sum_b^\infty \frac{1}{r'^6}$ peut être évaluée à $\frac{1}{b^6}$ puisque les molécules de solvant, au-delà de la sphère de solvatation du proton I , auront une contribution négligeable. Ainsi (31) devient:

$$(32) \qquad \frac{1}{T_{II\ inter}} = \frac{2}{5}\hbar^2\gamma^2\tau_t \sum_A \gamma_A^2 A(A+1) \frac{1}{b^6}$$

et $\frac{1}{T_{II\ total}}$ est la somme de (30) et (32)

$$(33) \qquad \frac{1}{T_{II}} = \hbar^2\gamma^4\tau_r\frac{1}{r^6} + \frac{2}{5}\hbar^2\gamma^2\tau_t \sum_A \gamma_A^2 A(A+1)\frac{1}{b^6}$$

L'inverse de l'effet OVERHAUSER $\frac{1}{f_I(S)}$ a pour expression:

$$(34) \qquad \frac{1}{f_I(S)} = \frac{1/T_{II}}{1/T_{IS}} = 2 + \left[\frac{4}{5}\frac{1}{\gamma^2}\frac{\tau_t}{\tau_r}\sum_A \gamma_A^2 A(A+1)\frac{1}{b^6}\right] r^6$$

Pour un solvant donné, une température donnée, et pour des molécules ayant des mouvements de rotation et de translation isotropes, le terme entre crochets est, à une bonne approximation près, une constante et l'inverse de l'accroissement OVERHAUSER est donné simplement par :

$$(35) \qquad \frac{1}{f_I(S)} = 2 + Ar^6$$

Soit,

$$f_I(S) = \frac{1}{2 + Ar^6}$$

Ainsi tout se passe comme si, pour des distances très faibles, inférieures à une limite r_0 à déterminer expérimentalement, le N.O E. était maximum et égal à $\frac{1}{2}$. Lorsque $r >> r_0$, il décroit en fonction de $1/r^6$. On peut admettre, et l'expérience le vérifie, que r_0 est sensiblement la somme des rayons de VAN DER WAALS des protons I et S . Les figures 5 et 6 , provenant de la référence 15, montrent la vérification expérimentale de la dépendance de l'effet OVERHAUSER en fonction de la distance : dans la figure 5, l'interaction a lieu entre deux protons. Dans la figure 6, l'interaction a lieu entre un CH_3 et un proton. Dans ce cas la distance est celle séparant le proton du point d'intersection de l'axe C_3 du méthyle avec le plan dans lequel se trouvent les trois protons.

Dans de nombreux composés, plusieurs spins S relaxent efficacement le noyau observé. Le N.O.E. total peut alors être calculé en négligeant les termes croisés :

$$f_I(\text{tot.}) = f_I(S) + f_I(S') + f_I(S'') \quad \text{etc...} \tag{36}$$

Du fait de son importance sur le plan pratique, nous allons examiner ce cas plus en détail.

3°) Cas où plusieurs spins S relaxent I .

Un système d'équations analogues à (3) donne la variation de l'aimantation longitudinale de l'un des noyaux I_Z par exemple :

$$\frac{dI_Z}{dt} = \alpha_I \ (I_Z - I_0) + \beta_{IS} \ (S_Z - S_0) + \beta_{IS'} \ (S'_Z - S'_0) + \ldots \tag{37}$$

Avec comme notations :

$$\alpha_I = \frac{1}{T_{II}} \qquad \beta_{IS} = \frac{1}{T_{IS}} \qquad \beta_{IS'} = \frac{1}{T_{IS'}}$$

$$\alpha_I = \sum_S 2\beta_{IS} + \beta_I^{*} \ *$$

$$\beta_{IS} = \beta_{SI} = \frac{1}{2} \gamma_I^2 \gamma_S^2 \hbar^2 \tau_c(IS) \ r_{IS}^{-6}$$

* β_I^{*} *regroupe la relaxation dipolaire intermoléculaire ainsi que les autres mécanismes de relaxation.*

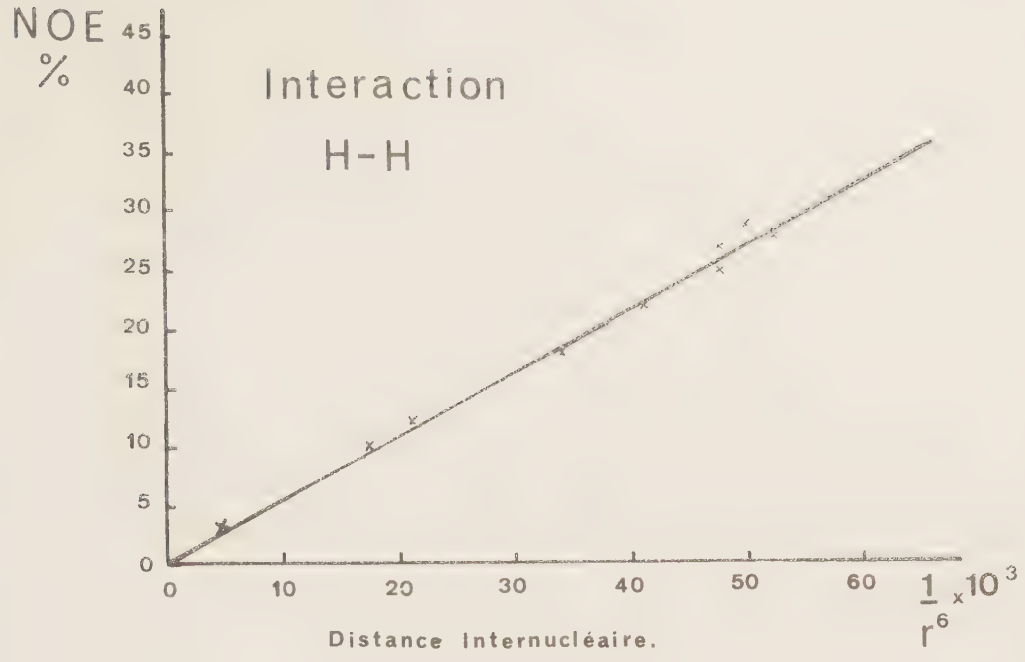


Figure 5 : Variation du N.O.E. observé avec la distance pour une interaction H-H .

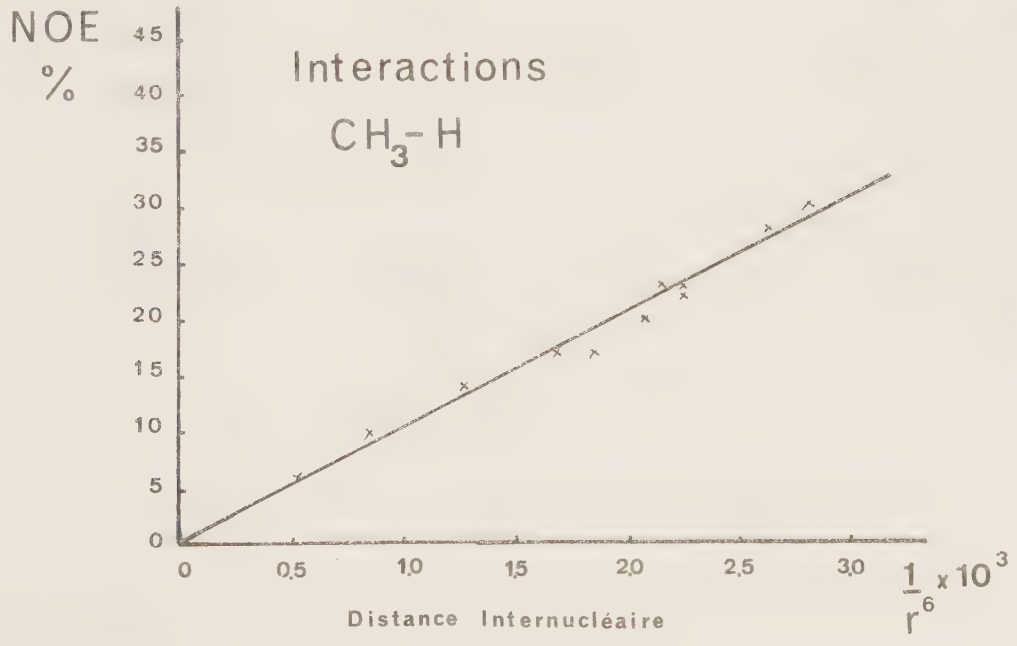


Figure 6 : Variation du N.O.E. observé avec la distance pour une interaction $H-CH_3$.

α_I est la vitesse de relaxation longitudinale totale de I dont une partie $\sum_S 2\beta_{IS}$ est dûe à sa relaxation dipolaire avec les spins S et le reste β_I^* provient de l'existence éventuelle d'autres mécanismes de relaxation longitudinale.

L'augmentation OVERHAUSER partielle de I lorsque S est saturé, est donné par :

$$f_I(S) = \frac{(I_Z - I_0)}{I_0} \qquad (38)$$

NOGGLE et SCHIRMER [18] ont calculé, de façon tout à fait générale, l'expression $f_I(S)$ lorsque plusieurs noyaux S sont saturés :

En nous limitant au cas où les noyaux sont de spin $\frac{1}{2}$ et de même nature (des protons par exemple) et en désignant par S les noyaux saturés et par N les noyaux autres que I et S , $f_I(S)$ a pour expression :

$$f_I(S) = \sum_S \frac{\beta_{IS}}{\alpha_I} - \sum_N \frac{\beta_{IN}}{\alpha_I} f_N(S) \qquad (39)$$

$f_N(S)$ est l'accroissement du signal du noyau N quand S est saturé. L'équation (39) , compte tenu de toutes les hypothèses faites, est l'équation de base du N.O.E. dans des molécules complexes. Elle met bien en évidence que, lorsque plusieurs noyaux interagissent mutuellement, le noyau observé peut subir une polarisation indirecte résultant de la présence des noyaux N.Cette polarisation indirecte peut,selon les cas,augmenter ou diminuer le N.O.E. observé. Elle se prête,par ailleurs,assez bien à l'examen d'un certain nombre de cas particuliers :

a) Cas de 3 noyaux formant un système a x^2 :

Appelons a le noyau isolé et x^2 les deux noyaux équivalents . Rappelons que l'on suppose $J_{ax} \ll \delta_{ax}$.

Lorsque les deux noyaux x sont saturés simultanément , $f_a(x)$ s'obtient à partir de (39)

$$f_a(x) = 2 \frac{\beta_{ax}}{\alpha_a} \qquad (40)$$

β_{ax} est l'interaction dipolaire entre a et un seul x , α_a s'écrit donc:

$$\alpha_a = 2(2\beta_{ax} + \beta_a^*) \tag{41}$$

Soit

$$f_a(x) = \frac{\beta_{ax}}{2\beta_{ax} + \beta_a^*} \tag{42}$$

Le N.O.E. maximum possible pour a est dans ce cas encore 50% . Calculons $f_x(a)$. On considère un des noyaux x comme étant observé, l'autre,ni saturé ni observé, comme étant un noyau N (cf.(39)):

$$f_x(a) = \frac{\beta_{ax}}{\alpha_x} - \frac{\beta_{xx}}{\alpha_x} f_x(a) \tag{43}$$

$$\alpha_x = 2\beta_{ax} + 2\beta_{xx} + \beta_x^* \tag{44}$$

$$\beta_{xx} = \frac{1}{2} \gamma_x^4 \hbar^2 \tau_c(xx) r_{xx}^{-6} \tag{45}$$

$$f_x(a) = \frac{\beta_{ax}}{2\beta_{ax} + 3\beta_{xx} + \beta_x^*} \tag{46}$$

Le cas d'un système a x^3 se traite de façon absolument analogue et donne :

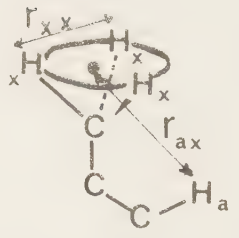
$$f_a(x) = \frac{3\beta_{ax}}{6\beta_{ax} + \beta_a^*} \tag{47}$$

$$f_x(a) = \frac{\beta_{ax}}{6\beta_{xx} + 2\beta_{ax} + \beta_x^*} \tag{48}$$

Un système a x^3 est formé par exemple par un proton a , relaxé par les trois protons d'un CH_3 . Ce cas est donc, dans la pratique, relativement fréquent. Si l'on néglige le terme β_x^* , en remplaçant β_{xx} et β_{ax} par leur expression en fonction des distances, on obtient pour $f_x(a)$:

$$(49) \qquad f_x(a) = \frac{1}{2} \frac{\tau_c(ax)\ r_{ax}^{-6}}{\tau_c(xx)\ r_{xx}^{-6} + \tau_c(ax)\ r_{ax}^{-6}}$$

Supposons $\tau_c(ax) = \tau_c(xx)$



Les distances r_{xx} et r_{ax} sont, par définition, celles représentées sur la figure ci-dessus. Or, dans un CH_3, r_{xx} est de l'ordre de 1.8 Å. BELL et SAUNDERS [15] donnent les distances $H\text{-}CH_3$ pour toute une série de composés. La valeur la plus faible rencontrée est de 2.6 Å. En remplaçant les distances r_{xx} et r_{ax} par ces valeurs, on calcule une valeur optimale pour $f_x(a)$ qui est 0.05 !

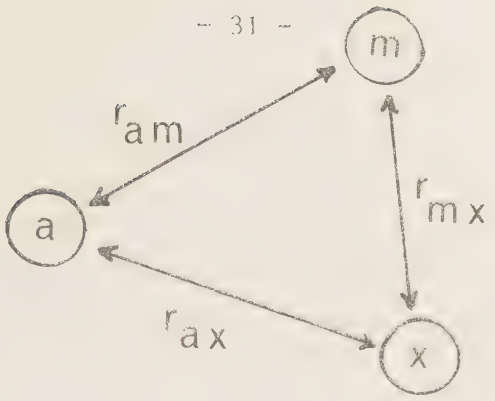
Ainsi, dans les meilleures conditions, le N.O.E. obtenu sur les protons d'un CH_3 par irradiation d'un proton très proche n'excède pas 5%. Ce fait n'est pas surprenant si l'on considère que la relaxation dipôle-dipôle des protons d'un CH_3 est essentiellement mutuelle, du fait de leur proximité. BROWNSTEIN et BYSTROV [19] ont mesuré des accroissements de 3 à 5% sur l'un des CH_3 de la diméthylformamide (DMF), par irradiation de l'autre. Mais il faut remarquer ici qu'ils utilisent des solutions très concentrées, parfois même de la DMF pure.

Dans la pratique, en solution diluée, on ne mesure pas d'effet OVERHAUSER sur un CH_3 ou sur un CH_2. Par contre, dans un système $a\ x^2$ ou $a\ x^3$, l'irradiation des protons x entraîne, pour a, un accroissement maximum de 50%.

b) Cas de trois protons formant un système a m x .

C'est le système le plus simple permettant d'obtenir directement des informations sur la géométrie. Entre trois noyaux a m x, on peut mesurer six N.O.E. tels que $f_a(m)$.

$$(50) \qquad \alpha_a f_a(m) = \beta_{am} - \beta_{ax}\ f_x(m)$$



Les coefficients α ont pour expression :

$$\alpha_a = 2\beta_{am} + 2\beta_{ax} + \beta_a^*$$

$$\alpha_m = 2\beta_{am} + 2\beta_{xm} + \beta_m^*$$

$$\alpha_x = 2\beta_{ax} + 2\beta_{xm} + \beta_x^*$$

De ces équations on obtient:

$$\frac{\beta_{ax}}{\beta_{am}} = \frac{f_a(x) + f_a(m)f_m(x)}{f_a(m) + f_a(x)f_x(m)} \qquad (51)$$

Si l'on suppose $\tau_c(ax) = \tau_c(am)$, ce qui est vraisemblable dans une molécule rigide :

$$\left[\frac{r_{ax}}{r_{am}}\right]^6 = \frac{f_a(m) + f_a(x)f_x(m)}{f_a(x) + f_a(m)f_m(x)} \qquad (52)$$

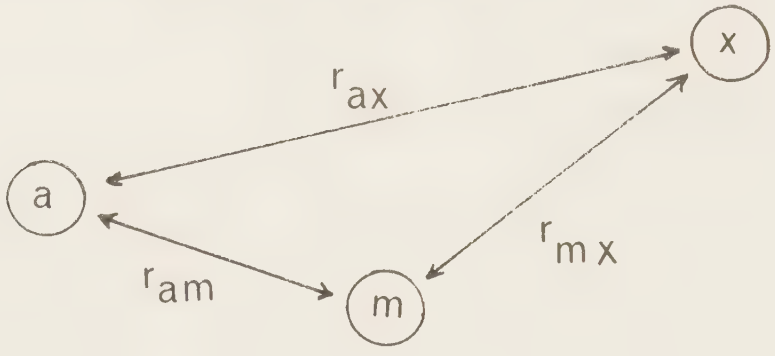
La relation est la même dans un système a m x^3 .

Il est intéressant de remarquer que la précision obtenue pour la mesure du rapport des distances est assez bonne puisqu'elle est six fois plus grande que la précision du $2^{éme}$ membre de l'équation .

Dans un système à trois noyaux a m x , la mesure des six N.O.E. possibles permet une détermination précise des distances entre ces noyaux .

c) Cas d'un système linéaire.

Le système des trois protons a m x est linéaire si la distance $r_{ax} >> r_{am}$ et r_{mx} . Ceci entraine que la vitesse de relaxation dipolaire mutuelle β_{ax} est beaucoup plus faible que β_{am} ou β_{mx}.



Dans un tel système , on peut négliger les termes en β_{ax}. Si le noyau central est saturé :

(53) $$f_a(m) \sim \frac{\beta_{am}}{\alpha_a}$$

(54) $$f_x(m) \sim \frac{\beta_{xm}}{\alpha_x}$$

Si le noyau central est observé, et l'un des noyaux extrêmes saturé, a par exemple :

(55) $$f_m(a) = \frac{\beta_{am}}{\alpha_m} - \frac{\beta_{mx}}{\alpha_m} f_x(a)$$

(56) or $$f_x(a) = - \frac{\beta_{mx}}{\alpha_x} f_m(a)$$

D'ou il résulte

(57) $$f_m(a) = \frac{\beta_{am}}{\alpha_m} \left[1 - \frac{\beta_{mx}^2}{\alpha_m \alpha_x} \right]$$

L'effet OVERHAUSER sur le noyau central est plus faible qu'il ne le serait en l'absence du noyau extrême.

Enfin si le noyau extrême x est observé alors que l'autre noyau extrême a est saturé, l'effet OVERHAUSER sur x est négatif :

$$f_x(a) = -f_x(m)\ f_m(a) \qquad (58)$$

Ce fait est caractéristique d'un système linéaire, c'est à dire de la possibilité de négliger le terme en β_{ax}

Dans un système linéaire, un effet OVERHAUSER "en cascade"est observé se traduisant par une alternance de signe:lorsque le premier noyau est saturé, le deuxième subit une augmentation,le troisième une diminution du signal.

d) L'absence d'accroissement OVERHAUSER n'est pas une preuve d'éloignement !

Imaginons un système dans lequel les distances r_{am} , r_{mx} , r_{ax} sont dans les rapports 1.00 /1.10 / 1.30 .

Les vitesses de relaxation β_{am} , β_{mx} , β_{ax} sont alors 1.00 ; 0.56 ; 0.21

En supposant $\beta^* = 0$, les vitesses de relaxation α sont:

$$\alpha_a = 1.21$$
$$\alpha_m = 1.56$$
$$\alpha_x = 0.77$$

Le tableau I donne les six accroissements OVERHAUSER théoriques.

	Irradié		
Observé	{a}	{m}	{x}
a	-	0.39	-0.004
m	0.32	-	0.22
x	0.02	0.31	-

Tableau I : N.O.E. pour un système a m x dont les distances sont dans les rapports $r_{am} / r_{mx} / r_{ax} = 1.00 / 1.10 / 1.30$.

Le calcul de $f_a(x)$ est particulièrement intéressant :

$$f_a(x) = \frac{\beta_{ax}}{\alpha_a} - \frac{\beta_{am}}{\alpha_a} f_m(x) \tag{59}$$

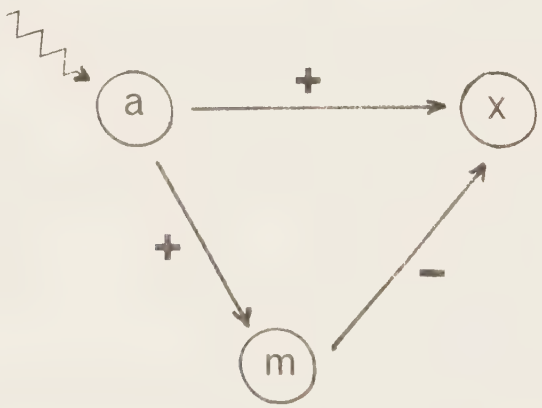
$$f_a(x) = 0.087 - 0.091 = - 0.004$$

De même :

$$f_x(a) = \frac{\beta_{ax}}{\alpha_x} - \frac{\beta_{mx}}{\alpha_x} f_m(a) \tag{60}$$

$$f_x(a) = 0.136 - 0.116 = + 0.02$$

Ainsi $f_a(x)$ et $f_x(a)$ sont pratiquement nuls, non parce que a et x sont distants, mais, parce que l'augmentation OVERHAUSER directe compense la diminution provenant de l'effet indirect.



* * *

III- APPLICATION DES MESURES DE N.O.E. A DES ETUDES CONFORMATIONNELLES

1°) Introduction

Nous avons supposé dans l'exposé de la partie théorique, que la distance r_{IS} séparant deux protons d'une même molécule entre lesquels on mesure un effet OVERHAUSER ne variait pas , en particulier sous l'effet d'un échange conformationnel. Mais les molécules aromatiques ou hétéroaromatiques acylées que nous nous proposons d'étudier, peuvent exister sous deux conformations planes A et B , en raison de la forte conjugaison du groupement acyle.

Cycle à 6 * $r_{12}^{A} = 2.4$ Å $r_{12}^{B} = 3.8$ Å

Cycle à 5 ** $r_{12}^{A} = 2.7$ Å $r_{12}^{B} = 4.0$ Å

* *Distances mesurées directement sur des modèles DREIDING.*

** *Distances déduites de l'analyse aux Rayons-X du composé II.*

Or les distances r_{12}, dans chacune des formes A et B, et pour des cycles aromatiques à 5 ou 6 sommets, sont approximativement celles données dans le schéma ci-dessus : dans la forme A la distance r_{12} est de l'ordre de 2.4 à 2.7 Å, dans la forme B, de 3.8 à 4 Å. Comme l'ont montré expérimentalement BELL et SAUNDERS [15], au delà de 3.2 Å, même entre un CH_3 et un H, l'effet OVERHAUSER est négligeable, de l'ordre de grandeur des erreurs expérimentales. Il en résulte que dans le conformère A, l'effet OVERHAUSER existe et est mesurable entre R_1 et R_2, mais il est nul dans le conformère B.

La vitesse d'échange entre les deux formes A et B peut être plus ou moins grande en fonction de la température, et les rotamères A et B plus ou moins peuplés.

Différents cas sont donc à envisager.

a) Un seul des deux rotamères est peuplé (la population de l'autre étant inférieure ou égale à 5%)

Quelque soit la hauteur de la barrière énergétique à franchir pour passer de A à B (c'est à dire quelque soit la vitesse d'échange entre A et B) on peut considérer que la molécule existe sous une seule forme A ou B. La présence d'un effet OVERHAUSER entre R_1 et R_2 déterminera la structure comme étant A. L'absence d'effet OVERHAUSER par contre, n'est pas en soi, une preuve de la conformation B mais seulement une indication. Les exemples traités par la suite, concernant les dérivés du thiophène, se rattachent à cette catégorie de molécules.

b) Les deux rotamères sont peuplés et l'équilibre est rapide

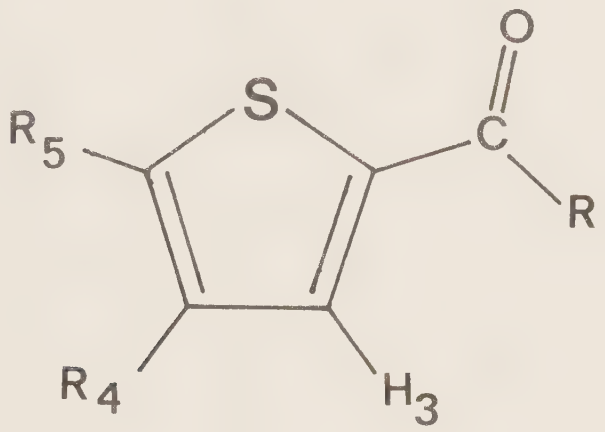
On peut alors admettre que le groupement R occupe une position qui est la moyenne pondérée des deux positions extrêmes A et B. La mesure de divers accroissements OVERHAUSER permet, dans les meilleurs cas, d'accéder aux distances et de mesurer les pourcentages de chaque rotamère.[27]

c) Les deux rotamères sont peuplés et la vitesse d'échange moyenne ou lente

Ce cas fait l'objet d'un développement très détaillé exposé dans le chapitre suivant.

2°) Exemples de molécules existant sous une seule conformation : les dérivés acylés du thiophène.

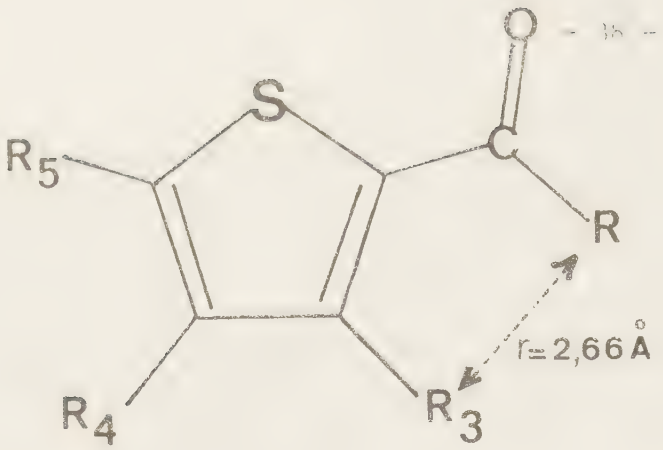
Nous avons choisi quatre dérivés du thiophène, I , II , III , IV : trois d'entre eux étant des formyl-2 thiophènes, le quatrième étant un acétyl-2 thiophène (figure 7).



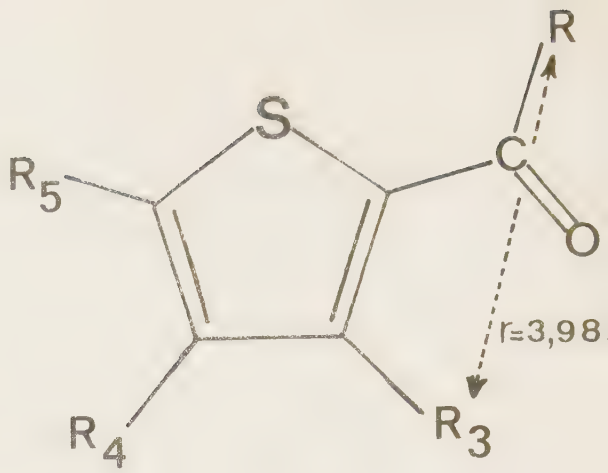
I	R = H	R_4 = R_5 = Br	
II	R = H	R_4 = Br	R_5 = H
III	R = H	R_4 = H	R_5 = Br
IV	R = CH_3	R_4 = Br	R_5 = Br

Figure 7 : Formule générale des dérivés bromés du thiophène.

Ces dérivés acylés, de par la conjugaison avec le cycle hétéro-aromatique, peuvent exister sous deux conformations planes que nous désignerons, dans ces exemples, par O-S cis et O-S trans.



O-S *cis*



O-S *trans*

Le choix de la structure des rotamères dans cette série du thiophène comme dans d'autres séries, était fait selon les critères habituels : variation de l'influence du carbonyle au niveau du proton ortho [20], existence d'une stéréospécificité des couplages entre le proton aldéhydique et les protons du cycle [21] (disposition trans-trans). Les résultats déduits de ces critères n'étant pas toujours concordants [22], nous avons étudié dans un mémoire précédant [23] le problème controversé de la stéréospécificité des couplages dans les aldéhydes α thiophéniques et furanniques, par R M N et diffraction X. Il résulte de cette étude, que le bromo-4 formyl-2 thiophène existe en solution sous une seule forme, O-S cis. Les effets sur la barrière de rotation et sur les proportions des rotamères , produits par un atome de brome en 4 ou (et) en 5, sont considérés,dans cette série,comme négligeables. Nous admettrons donc,que les composés I à IV ne possèdent en solution que la structure O-S cis, ce que confirment les résultats des mesures d'effet OVERHAUSER données ci-après.

Par ailleurs, au cours de l'exposé de la partie théorique, un certain nombre d'hypothèses simplificatrices s'imposaient, et il est intéressant de vérifier sur des modèles simples, si ces hypothèses sont vraisemblables dans les cas que nous auront à traiter par la suite. Les quatre dérivés bromés du thiophène se prêtent particulièrement bien à cette étude.

a) Vérification expérimentale de certains points de la théorie: N.O.E. Maximum 50% .

Il résulte du traitement théorique de l'effet OVERHAUSER , que lorsque deux protons se relaxent exclusivement mutuellement par relaxation dipôle-dipôle, dans l'hypothèse du rétrécissement extrême, le N.O.E. mesuré sur l'un des noyaux, lors de l'irradiation de l'autre, a une valeur théorique maximum de 50%. (cf § II chapitre I^{er})

Résultats

Le composé I ne comporte que deux protons par molécule, le proton aldéhydique et le proton H_3, séparés par une distance de 2.66 Å. L'irradiation du signal du proton aldéhydique entraîne pour H_3 une augmentation OVERHAUSER de 45%. Inversement, l'irradiation du signal du proton H_3 entraîne pour le proton aldéhydique un accroissement de 46%. La figure 8 représente le spectre R M N à température ordinaire de ce composé.*

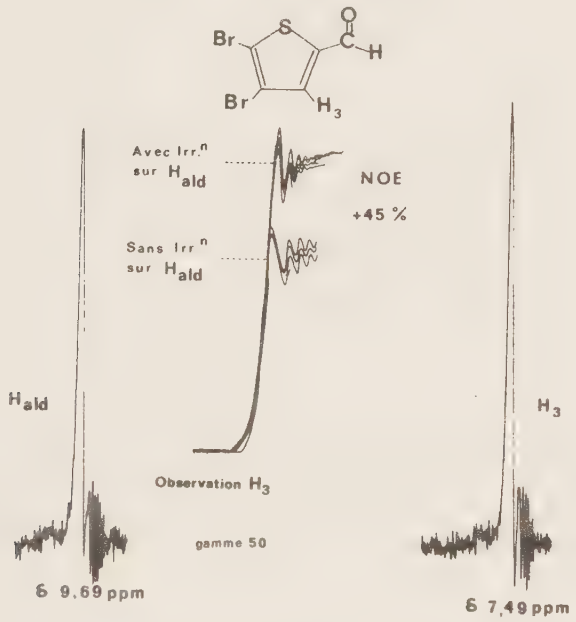


Figure 8 : Effet OVERHAUSER obtenu dans le dibromo 4,5 formyl-2 thiophène I.

* *La solution, 2 10^{-1} M dans le chloroforme deutéré, contient de plus une goutte de H M D S (hexaméthyldisiloxane) servant de référence interne.*

Discussion

La précision des mesures (voir partie expérimentale) étant de l'ordre de 3 à 5%, nous estimons que les valeurs de 45% et 46% sont, aux erreurs expérimentales près, égales à l'augmentation théorique maximum de 50%. Il s'ensuit que, dans les conditions de l'expérience, l'hypothèse du rétrécissement extrême est bien vérifiée, que les deux protons, CHO H_3, se relaxent mutuellement par relaxation dipole-dipole. La part de leur relaxation dipolaire due aux autres protons présents dans la solution ($CHCl_3$, HMDS) et l'existence d'autres mécanismes de relaxation (en particulier la relaxation spin rotation envisageable pour une si petite molécule) ont une influence négligeable, de l'ordre de grandeur des erreurs expérimentales. Nous admettrons que pour toutes les mesures faites par la suite, ces hypothèses restent valables.

Si l'on utilise le diagramme de BELL et SAUNDERS [15] pour évaluer la distance H-H à partir de cette valeur de N.O.E., on trouve une distance de l'ordre de 2.35Å, nettement inférieure à la distance réelle (2.6Å). Ceci montre bien que deux protons, même éloignés, dans un milieu exempt d'autres protons, ont une relaxation exclusivement dipolaire mutuelle (donc un N.O.E. de 50%). La variation du N.O.E. avec la distance, vérifiée expérimentalement par BELL et SAUNDERS ne s'explique que par l'intervention des "autres" protons en particulier ceux des molécules de solvant et des autres molécules de soluté. Cette variation ne s'observe donc que dans un milieu suffisamment riche en protons.

b) Système à trois protons : Le formyl-2 bromo-4 thiophène II

Résultats

En solution dans $CDCl_3$ ou le THF d8, le spectre R M N de ce composé à température ordinaire présente un ensemble de signaux analysable au premier ordre. (Figure 9 Tableau II)

δ CHO	δ H_5	δ H_3	J_{CHO-5}	J_{3-5}	Solv^t
9.87	7.64	7.68	1.25	1.45	$CDCl_3$
9.77	7.83	7.76	1.25	1.45	THF d8

Tableau II : Déplacements chimiques (en ppm par rapport au H M D S) et constantes de couplages (en Herz) dans le formyl-2 Bromo-4 thiophène.

On mesure les N.O.E. obtenus sur chacun des protons lors de l'irradiation de l'un d'eux. Les résultats sont regroupés dans le tableau III.

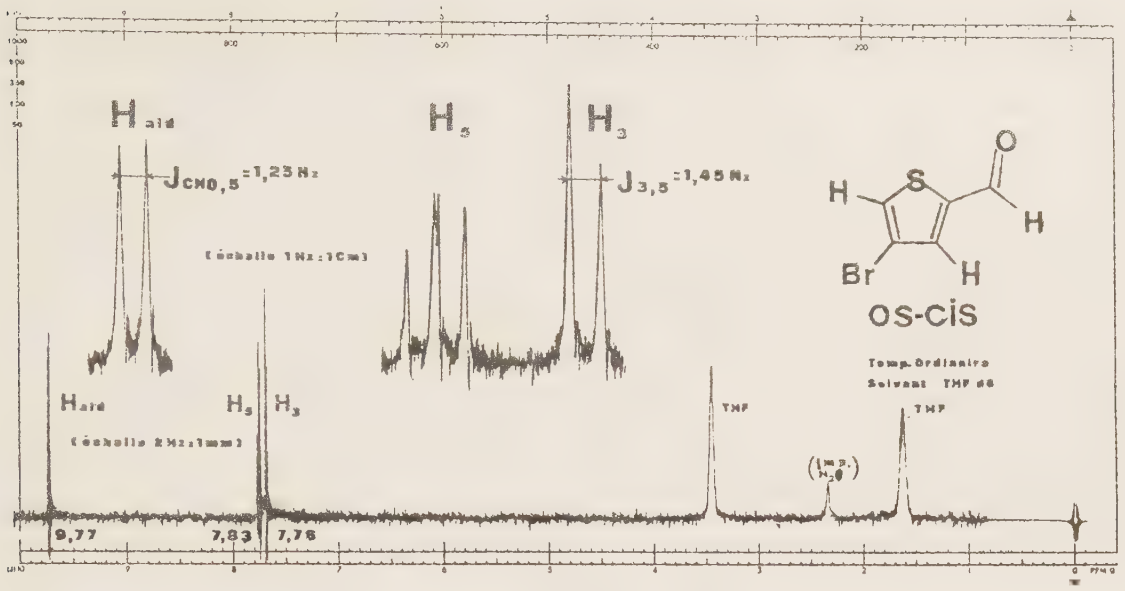


Figure 9 : Effet OVERHAUSER dans le formyl-2 bromo-4 thiophène.

Proton irradié	H_{ald}	H_3	H_5	Solv^t
H_{ald}	-	35%	0%	$CDCl_3$
	-	30%	0%	THF d8
H_3	16%	-	**	$CDCl_3$
	22%	-	**	THF d8
H_5	0%	**	-	$CDCl_3$
	0%	**	-	THF d8

Tableau III : Effet OVERHAUSER observé dans le formyl-2 bromo-4 thiophène *.

**Exprimé en % d'augmentation du signal initial.*

*** L'intégration de H_3 ne peut être effectuée lors de l'irradiation de H_5 et réciproquement du fait de la faible différence de déplacement chimique entre ces protons.*

Discussion

Les distances (CHO, H_5) et (H_3, H_5) sont trop grandes pour que ces protons se relaxent mutuellement. Ainsi, bien que la molécule possède trois protons, deux seulement, CHO et H_3 ont une relaxation dipolaire mutuelle.

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que, si l'irradiation du proton aldéhydique entraîne une augmentation de 30% du signal de H_3, inversement l'irradiation de H_3 ne produit qu'une augmentation de 16% du proton aldéhydique dans $CDCl_3$, et 22% dans le THF d_8. Ce fait est vraisemblablement une preuve de l'existence d'une association du groupement aldéhyde, cette association pouvant être soit une solvatation, soit une chélation intermoléculaire. Cet exemple montre donc la possibilité d'étudier certaines intéractions intermoléculaires à l'aide des mesures de N.O.E.

c) Cas d'un système linéaire :

Le formyl-2 bromo-5 thiophène III

Résultats

Le spectre de ce composé et ses principales caractéristiques sont données figure 10. Les valeurs des différents accroissements OVERHAUSER sont réunies dans le tableau IV.

Discussion

Ce composé est un exemple de système linéaire : l'irradiation du proton aldéhydique provoque une augmentation du signal de H_3 et une diminution de celui de H_4 (cf chapitre 1 § *II*3c).

Par ailleurs, la relaxation dipôle-dipôle de H_3 se produit d'une part avec le proton aldéhydique et d'autre part avec H_4. Pour cette raison l'accroissement OVERHAUSER mesuré sur H_3 lors de l'irradiation du proton aldéhydique ne peut toutes choses égales par ailleurs, être dans cette molécule, aussi grande que dans les composés précédents : 19% dans III contre 35% et 45% dans II et I.

Il n'est toutefois pas possible de calculer toutes les distances à partir des valeurs de N.O.E. car il manque l'effet OVERHAUSER mesuré sur H_3 par irradiation de H_4. La faible différence de déplacement chimique entre ces deux protons interdit toute mesure.

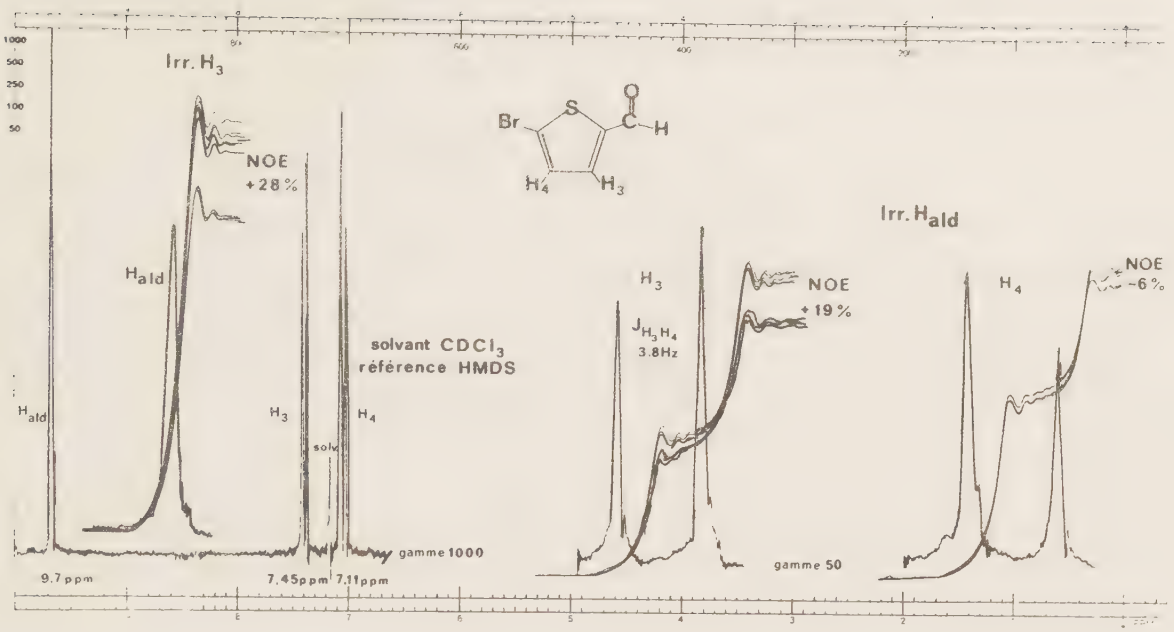


Figure 10: Effets OVERHAUSER obtenus dans le formyl-2 bromo-5 thiophène .

Proton irradié	H_{ald}	H_3	H_4
H_{ald}	-	19%	- 6 %
H_3	28%	-	*
H_4	0	*	-

* *L'écart en ppm entre H_3 et H_4 est trop faible pour que l'on puisse effectuer l'intégration de H_4 lors de l'irradiation de H_3 et réciproquement.*

Tableau IV : Effets OVERHAUSER observés dans le formyl-2 bromo-5 thiophène.

d) N.O.E. mesuré entre un méthyle et un proton: le dibromo-4,5 acétyl-2 thiophène IV .

Le spectre de ce dérivé se compose de deux singulets, le proton H_3 à 7.08 ppm et les protons du méthyle à 2.25 ppm. On mesure une augmentation OVERHAUSER de 37% sur le proton H_3 par irradiation du CH_3. La faiblesse relative du N.O.E. dans ce composé (37%) comparé à celui trouvé dans le dibromo-4,5 formyl-2 thiophène (45%), ne peut être interprétée de façon précise. De nombreuses approximations , en effet , sont faites dans le traitement théorique de l'interaction entre un méthyle et un proton.

En conclusion, les fortes valeurs des pourcentages d'effet OVERHAUSER obtenues sur le proton H_3 des acyl-2 thiophènes, confirment l'existence, pour ces composés, d'une structure O-S cis très majoritaire.

3°) Etude de dérivés dans lesquels l'équilibre conformationnel est rapide.

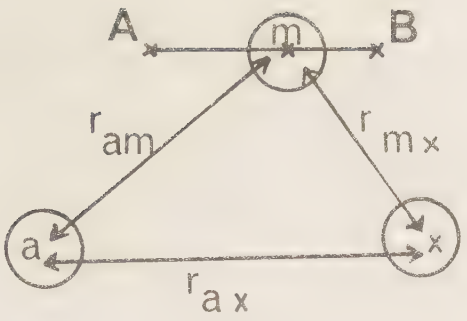
L'étude des molécules possédant un groupement formyle ou acétyle en échange rapide à température ordinaire,peut être effectuée à l'aide des équations obtenues pour des systèmes rigides. Les conditions suivantes doivent être cependant remplies :

Supposons que les mesures concernent 3 protons a m x dont l'un est en échange rapide entre deux sites A et B , de populations respectives P_A et P_B .

- Si les deux protons fixes a et x restent dans le voisinage immédiat du troisième m ,
- Si les temps de corrélation des différents vecteurs reliant ces protons sont du même ordre,
- Si m est en échange suffisament rapide,

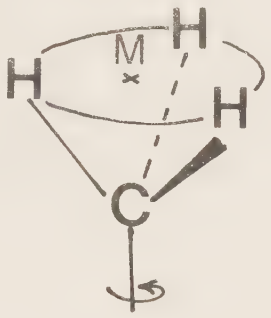
tout se passe comme s'il occupait une position moyenne, pondérée en fonction des populations des conformères.

L'équation (52) s'applique et les distances r_{am} et r_{mx} calculables à partir des pourcentages de N.O.E. déterminent la position de m entre A et B . On accède ainsi aux pourcentages P_A et P_B de chaque conformère.



$$\frac{mB}{mA} = \frac{pA}{pB}$$

Lorsque m est un méthyle, groupe de trois protons équivalents, en rotation libre autour de la liaison C-C , un raisonnement de ce type permet d'assimiler le méthyle à un dipôle unique M situé au centre du triangle déterminé par les trois protons du méthyle.



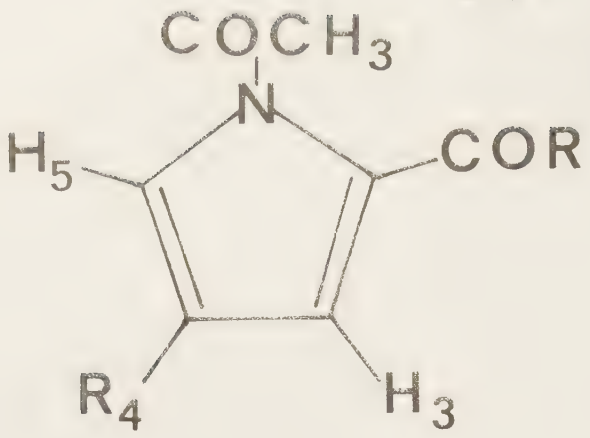
Cette approximation repose sur l'hypothèse que la rotation du méthyle est libre. Cette condition n'est pas toujours réalisée. Certains méthyles adoptent une conformation privilégiée,dans laquelle les interactions stériques sont minimisées [23].

Resultats.

Les molécules étudiées faisant partie de cette catégorie, sont des dérivés du N-acétyl pyrrole. Leur formule générale est représentée figure 11. Les spectres sont décrits dans le tableau V, et les divers N.O.E. obtenus sont rassemblés dans le tableau VI.

Discussion.

Nous supposerons que les méthyles de ces trois composés sont en rotation libre, ce qui d'après l'examen de modèles moléculaires est une hypothèse raisonnable.



V R = H R_4 = H

VI R = H R_4 = Br

VII R = CH_3 R_4 = Br

Figure 11 : Formule générale des dérivés du pyrrole.

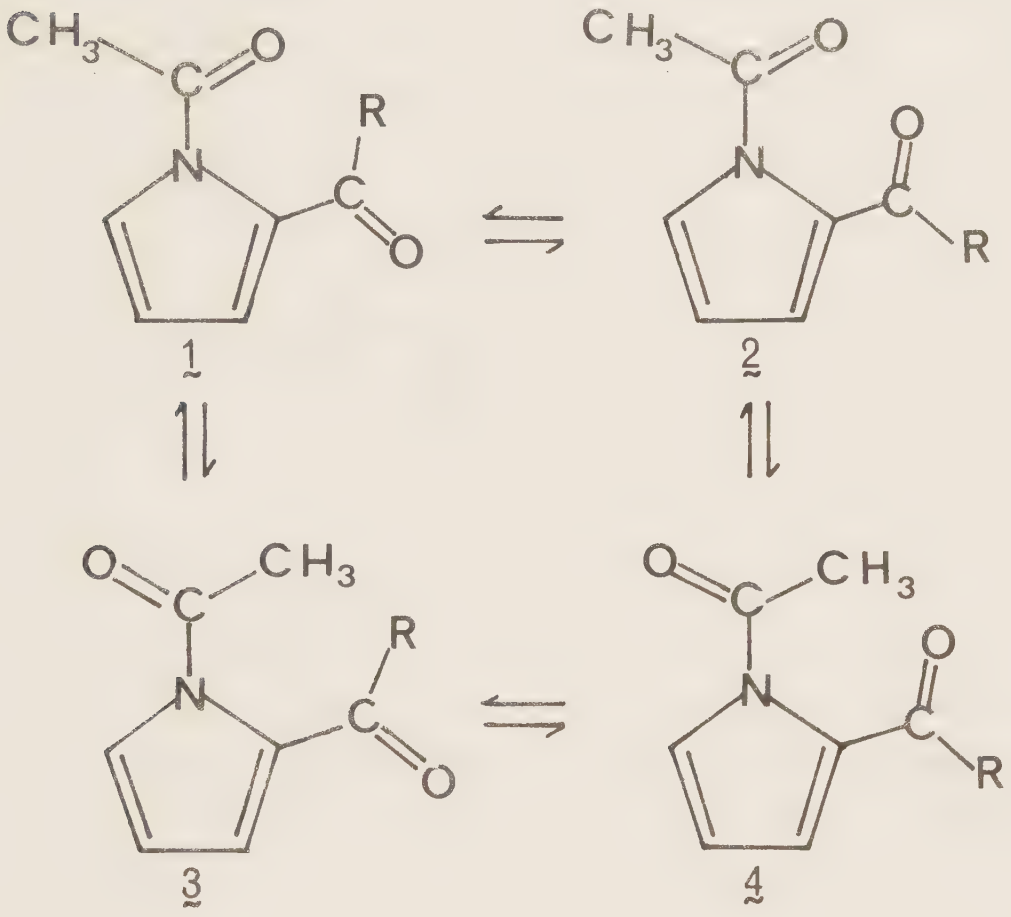
	R	R_4	δH_3	δH_4	δH_5	N-$COCH_3$	R	Solvant
V	H	H	7.05	6.31	7.52	2.65	10.18	CD_3COCD_3
VI	H	Br	7.00	-	7.69	2.65	10.12	CD_3COCD_3
VII	CH_3	Br	6.85	-	7.28	2.44	2.38	$CDCl_3$

Tableau V : Déplacements chimiques (en ppm par rapport au H M D S) des protons des dérivés N-acétylés du pyrrole V , VI , VII .

		Signal observé			
	Signal irradié	H_3	H_4	H_5	R
V R= H	N-$COCH_3$	0	0	17.5	7
	CHO	0	0	0	
VI R= H	N-$COCH_3$	0	-	36	8.5
	CHO	0	-	0	0
VII R=CH_3	N-$COCH_3$	0	-	25	=
	$COCH_3$-2	25	-	0	=

Tableau VI : Pourcentages d'effet OVERHAUSER obtenus dans les dérivés N-acétylés du pyrrole V, VI , VII .

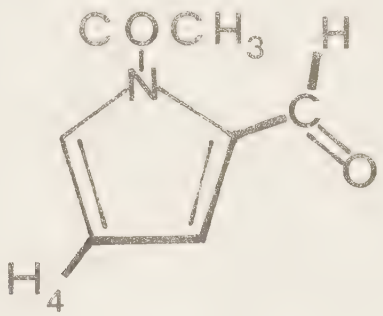
Les trois composés étudiés possèdent chacun deux groupements acyles en équilibre conformationnel. En supposant que la coplanéité des divers groupements est possible dans tous les conformères, quatre structures sont envisageables 1 , 2 , 3 , 4 .



Notons dès à présent, que la population du conformère 2 est très vraisemblablement négligeable, du fait de la forte répulsion électronique entre les deux carbonyles proches l'un de l'autre.

a) Cas où R=H : composés V et VI .

Dans le composé V , le signal du proton aldéhydique apparaît sous forme d'un quadruplet : il possède en effet, un couplage de 0.6Hz avec le proton H_4 , un couplage de 0.35 Hz avec le proton H_3 . Il n'est par contre, pas couplé avec le proton H_5 . La règle de stéréospécificité des couplages ^5J et ^4J dans les hétérocycles pentagonaux étant bien établie [24,25] le groupement formyle, dans le composé V , n'existe que dans la conformation N-O trans.

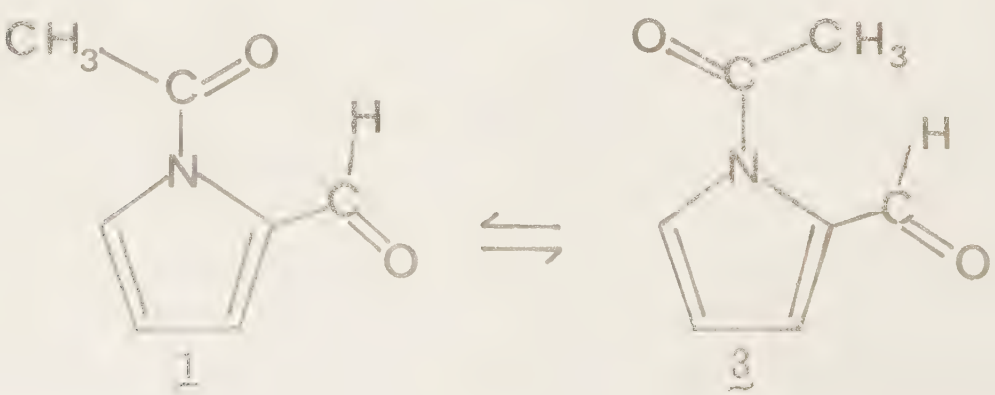


N-O *trans* (J_{CHO-H_4} = 0.6 Hz)

Dans cette conformation, en effet, la disposition trans-trans coplanaire des cinq liaisons séparant le proton aldéhydique du proton H_4 permet un couplage maximum entre ces deux protons et explique le couplage nul avec H_5

On peut admettre que dans le composé VI , le groupement formyle adopte la même conformation, l'introduction d'un brome en 4 ne devant pas modifier l'équilibre conformationnel de ce groupement.

L'absence d'effet OVERHAUSER entre le proton aldéhydique et H_3 dans les deux dérivés V et VI confirme ces résultats. Le seul équilibre conformationnel à envisager est donc celui du groupement acétyle.



1 ⇌ 3

L'échange entre ces deux rotamères est rapide à température ordinaire et tous deux sont peuplés. En effet, on obtient par irradiation du CH_3 dans V et dans VI , une augmentation de 17% (resp. 36%) sur H_5 et une augmentation de 7% (resp. 8.5%) sur le proton aldéhydique. On considère le système des protons H_5 , CH_3 , H_{ald} comme un système a m^3 x dans lequel les trois noyaux m^3 sont équivalents à un dipôle unique M situé à une position intermédiaire, moyenne pondérée entre les deux positions extrêmes (figure 12). Le rapport des accroissements $f_{H_{ald}}(CH_3) / f_{H_5}(CH_3)$ est égal au rapport des distances $r_{H_5M} / r_{H_{ald}M}$ élevé à la puissance 6 (éq; (52) et références 6,7)

Dans V , la valeur de $f_{H_5}(CH_3)$ est assez faible (17%), du fait de la présence du proton H_4 en ortho de H_5 ; Dans VI par contre, H_5 n'est relaxé que par les protons CH_3 . Le proton aldéhydique également, n'a d'interaction dipôle-dipôle qu'avec le CH_3 . Nous utilisons donc les valeurs de N.O.E. obtenues dans le cas de VI pour le calcul des distances. On obtient :

$$\frac{r_{H_5,M}}{r_{H_{ald},M}} = \left(\frac{8.5}{36}\right)^{1/6} = 0.79$$

La proportion des deux rotamères est évaluée graphiquement, en utilisant les valeurs d'angles et de distances mesurés sur des modèles moléculaires . On obtient:

70% de rotamère $\underset{\sim}{1}$

30% de rotamère $\underset{\sim}{3}$

Les valeurs des populations ainsi calculées ne sont qu'approchées, les sources d'erreurs étant nombreuses. En particulier on ne peut déterminer si le proton aldéhydique est bien relaxé uniquement par le CH_3 ou bien s'il a également une part de relaxation intermoléculaire, comme cela est souvent le cas pour des protons aldéhydiques.

Par ailleurs, on peut s'étonner de trouver une population importante (30%) pour le conformère $\underset{\sim}{3}$. Tout ce calcul supposait en fait des structures planes. Des structures légèrement gauches, minimisant les interactions stériques (en particulier entre le CH_3 et le proton aldéhydique dans $\underset{\sim}{3}$) ne sont cependant pas à exclure. Les distances seraient alors

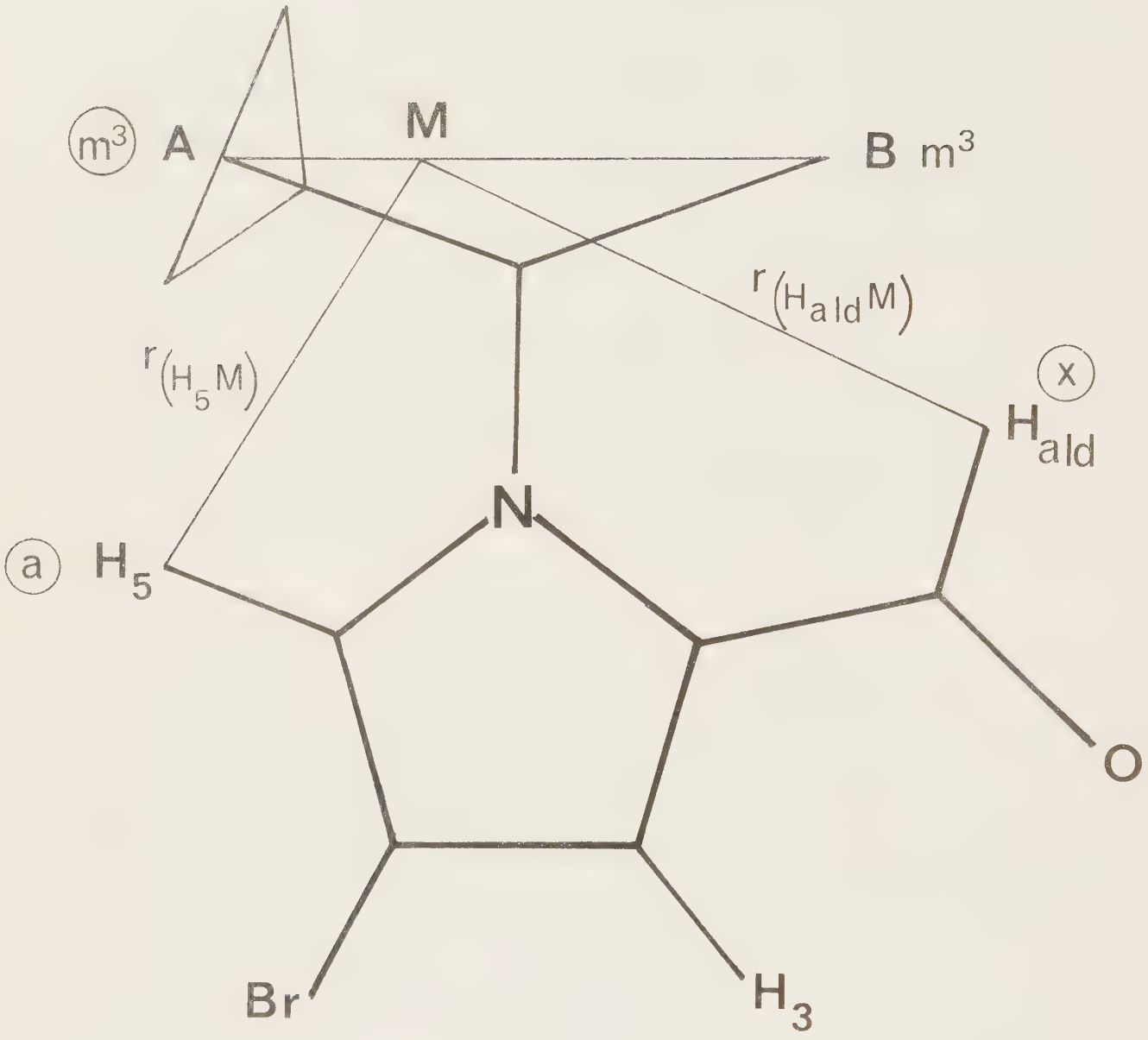


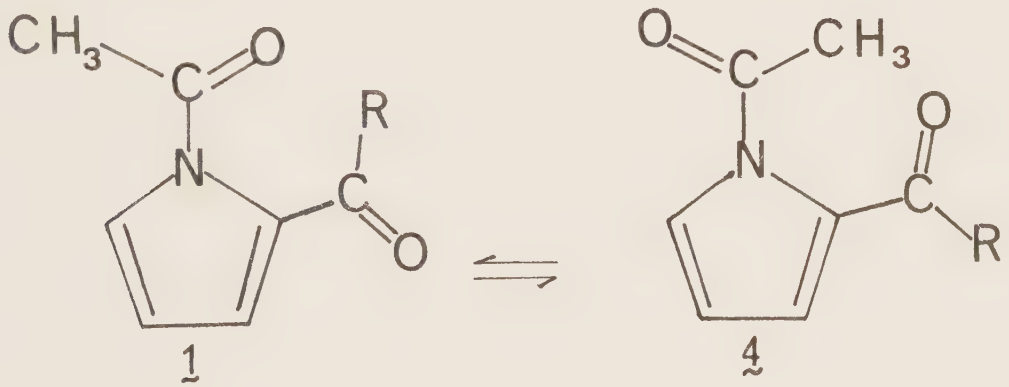
Figure 12 : Position moyenne pondérée en fonction du pourcentage de forme A *et* B *du groupement N-acétyl.*

légèrement modifiées, les valeurs des populations aussi. Il reste néanmoins certain que le conformère 3 a une population non négligeable.

Pour les composés V et VI , le seul équilibre conformationnel à envisager est l'équilibre entre les formes 1 et 3 .

b) Cas où R = CH_3 : Composé VII

Dans ce composé, le remplacement du groupement aldéhyde par un acétyle augmente les contraintes stériques au point que ce groupement, contrairement à l'aldéhyde dans les cas précédents, adoptera les deux conformations possibles N-O cis et N-O trans . On obtient, en effet, 25% d'accroissement OVERHAUSER sur le proton H_3 lors de l'irradiation du CH_3 de l'acétyle en 2 et également 25% d'accroissement OVERHAUSER sur le proton H_5 par irradiation du N-$COCH_3$. Comme nous avons déjà éliminé une structure telle que 2 où les deux carbonyles sont tournés l'un vers l'autre, et que néanmoins il est certain que les deux groupements acétyles sont en rotation , on peut supposer qu'il existe une sorte d'effet d'engrenage.[26] Il s'ensuit que l'équilibre conformationnel que subit la molécule est le suivant :



1 ⇌ 4

Il correspond donc à un passage directe de 1 à 4 .Il n'est toutefois pas possible de confirmer cet effet d'engrenage, en particulier par des calculs de distances, puisque le système ne peut se ramener à un système de trois protons. L'utilisation du diagramme de BELL et SAUNDERS est trop peu précise dans un tel cas.

* * *

CONCLUSION

Après un bref rappel des différents mécanismes de relaxation, nous nous sommes attachés dans ce chapitre à exposer la théorie de l'effet OVERHAUSER dans les systèmes fixes.

Les phénomènes de relaxation dipôle-dipôle, responsables de l'effet OVERHAUSER peuvent être divisés en deux contributions : intramoléculaire et intermoléculaire.

Cette dernière est généralement due à des interactions entre les molécules de soluté ou avec le solvant. Elle est d'autant plus importante que les noyaux concernés sont éloignés et permet donc des études sur la géométrie des molécules.

D'autre part, l'effet OVERHAUSER est positif dans le domaine du rétrécissement extrême $\omega^2\tau_c^2 < 1$, mais peut devenir négatif dans le cas des macromolécules biologiques ($\tau_c > 10^{-8}$s) , et ce, d'autant plus facilement que le champ d'observation utilisé est élevé. Ceci peut être mis à profit pour mettre en évidence des interactions intermoléculaires (enzyme - substrat, self-association etc...).

La dépendance aiguë des temps de relaxation en fonction de τ_c montre que, dans le domaine du rétrécissement extrême où il reste constant, l'effet OVERHAUSER est plus aisé à utiliser que les mesures de T_1 pour des déterminations structurales.

Le cas de molécules possédant plusieurs protons dans des arrangements différents (linéaire, triangulaire...) a d'abord été étudié d'un point

de vue théorique. On montre alors que selon la disposition des protons concernés, l'effet OVERHAUSER peut être positif, négatif ou nul. Le cas des systèmes en échange rapide est assimilé au cas des systèmes fixes grâce à l'approximation du dipôle ponctuel.

Dans un deuxième temps, tous ces exemples théoriques ont été illustrés par des déterminations de structure ou de conformation sur des molécules modèles. On a mis ainsi en évidence sans ambiguïté les conformations préférentielles de formyl et acétyl thiophènes et d'acétyl pyrroles.

BIBLIOGRAPHIE

1 - A.W. OVERHAUSER, Phys. Rev. 89, n°4, 689, (1953).

2 - A.W. OVERHAUSER, Phys. Rev. 92, n°2, 411, (1953).

3 - I. SOLOMON, Phys. Rev. 99, n°2, 559, (1955).

4 - I. SOLOMON N. BLOEMBERGEN, J. Chem. Phys. 25, n°2, 261, (1956).

5 - F. A.L. ANET, A.J.R. BOURN, J. Amer. Chem. Soc., 87, 5250, (1965).

6 - G.E. BACHERS, T. SCHAEFFER, Chem. Rev. 71, n°6, 617, (1971).

7 - R.A. BELL, J.K. SAUNDERS, Topics in Stereochemistry, John Wiley Interscience N.Y.

8 - J.M. NOGGLE, R.E. SCHIRMER, "The nuclear Overhauser Effect", Academic Press, 1971.

9 - a)R.A.HOFFMAN,S.FORSEN,J. Chem. Phys., 45, n°6,2049,(1966).
b) K.F. KUHLMANN, D.H. GRANT, R.K. HARRIS, J. Chem. Phys. 52, n°7, 3439, 1970.

10 - R. KAISER, J. Chem. Phys. 42, 1838,(1965).

11 - A. ABRAGAM : The Principles of Nuclear Magnetism, (London, Oxford Univ. Press) 1961.

12 - A. CARRINGTON, A.D. Mc LACHLAN, Introduction to Magnetic Resonance Chap 11 (New-York : Harper and Row) 1967.

13 - P. BALARAM, A.A. BOTHNER-BY, J. DADOK, J. Amer. Chem. Soc. 94, 4015,1972.

14 - P. GASSEND "L'effet Overhauser Nucléaire - Application à l'étude de l'interaction D-Tryptophane-α-chymotypsine". Thèse préparée à l'Université de Provence 1972.

15 - R.A. BELL, J.K. SAUNDERS, Can. J. Chem. 48,1114,(1970).

16 - H.G. HERTZ, Progr. Magn. Resonance, 3, 159, (1967).

17 - H.S. GUTOWSKY, D.E. WOESSNER, Phys. Rev. 104, 843,(1956).

18 - J.H. NOGGLE, R.E. SCHIRMER,"The Nuclear OVERHAUSER Effect", Academic Press (1971), Chapitre 3,p.47.

19 - S. BROWNSTEIN, V. BYSTROV, Can. J. Chem. 48, 243,1970.

20 - L.M. JACKMAN - Applications of Nuclear Magnetic Resonance in Organic Chemistry, Pergamon Press Oxford, p.129,(1962).

21 - G.J. KARABATSOS , F.M. VANE, J. Amer. Chem. Soc. 85, 3886,(1963).

22 - K.I. DAHLQUIST , S. FORSEN, J. Phys. Chem. 69, 1760, 4062,(1965).

23 - G.C. LEVY,Accounts. Chem. Res. 6, 161,(1973).

24 - B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, C. RICHE, C. PASCARD-BILLY, Tetrahedron 26, 3555,(1970).

25 - B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, Can. J. Chem. 51,573,(1973).

26 - C. ROUSSEL, Thèse de Doctorat d'Etat, Université de Provence, 1973, n° CNRS A O 8336.

27 - C.JAUREGUIBERRY, L. LACOMBE, B.P. ROQUES, Tetrahedron Letters, 4181 (1973).

Chapitre II

APPLICATIONS DE L'EFFET OVERHAUSER DANS DES SYSTEMES EN ECHANGE CONFORMATIONNEL

Nous avons examiné dans le premier chapitre , le cas où la distance r_{IS} est bien définie, en longueur et en direction, soit parce que I et S sont fixes dans la molécule, soit parce que I (ou S) subit un échange conformationnel rapide entre plusieurs sites.On définit alors la position moyenne de I (ou de S), à partir de laquelle r_{IS} est déterminée. Ces deux cas se traitent en utilisant les mêmes équations. L'existence d'un effet OVERHAUSER entre deux protons est alors preuve de leur proximité (r_{IS} inférieure à 3.8 Å). Par contre, si la vitesse d'échange entre les différents sites est suffisamment lente, on ne peut plus définir de position moyenne.

Comme nous l'avons dit au début de ce travail, l'utilisation de l'effet OVERHAUSER avait été réservée au cas des systèmes fixes [1] et étendue plus récemment au cas des systèmes en échange rapide [2] .

En 1971, BELL et SAUNDERS, reprenant les expériences de ANET et BOURN sur le diméthylformamide (D M F), montraient la variation du N.O.E. en fonction de la température dans cette molécule, mais sans chercher à expliciter théoriquement les modifications observées[3].

C'est à cette époque que nous avons décidé d'étudier par N.O.E. la conformation du furfural à basse température, ce qui nous a amené à établir les relations générales décrivant l'effet OVERHAUSER dans des systèmes en échange.[4]

En introduction à ce traitement et à ses applications, il est nécessaire de rappeler que l'effet OVERHAUSER est un phénomène caractérisé par une constante de temps T_1 , temps de relaxation longitudinale du noyau observé.L'échange est également un phénomène fonction du temps, caractérisé par une constante de temps τ , temps de vie moyen d'un noyau dans un site donné. De ce fait, lorsque ces deux phénomènes sont présents

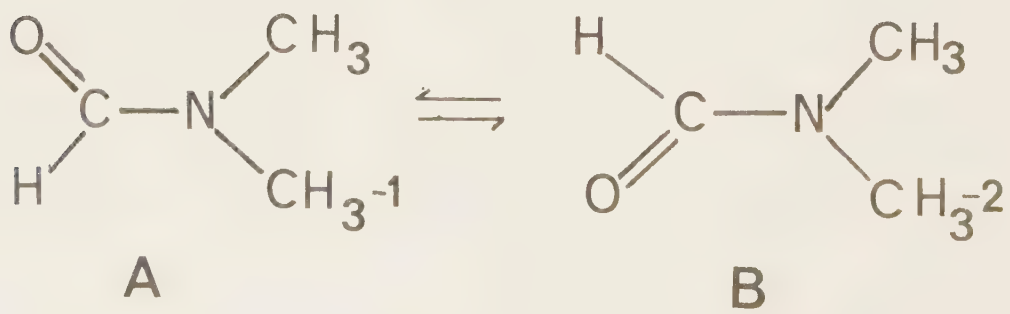
simultanément, les résultats dépendent des valeurs comparées de τ et T_1 . Qualitativement on peut distinguer les domaines suivants :

- Si le temps de vie τ d'un noyau dans un site donné est long devant son temps de relaxation T_1 dans ce site, l'équilibre thermique est atteint séparément pour chaque site et l'on peut dire que l'échange n'a aucune influence sur les accroissements OVERHAUSER.

- Si, au contraire, le temps de vie τ d'un noyau dans un site est très court devant son temps de relaxation T_1 (sans toutefois que les raies du spectre soient coalescées) les aimantations se transmettrons d'un site à l'autre et le même accroissement OVERHAUSER sera observé sur toutes les raies. L'effet OVERHAUSER est alors non sélectif et ne peut plus être appliqué à l'étude des conformations correspondant à chaque site.

- Dans le domaine intermédiaire cependant, où le temps de vie τ est du même ordre que le temps de relaxation T_1 , les tranferts d'aimantation entre sites ne sont pas complets et des conclusions peuvent être déduites des expériences OVERHAUSER.

L'existence et les modifications de l'effet OVERHAUSER associées à ces différents domaines, peuvent être illustrées par les résultats des expériences de BELL et SAUNDERS sur le diméthylformamide. Le spectre ^1H du D M F présente des signaux décoalescés correspondant aux deux rotamères A et B .



A B

N,N diméthylformamide.

Les CH_3 ont des déplacements chimiques distincts. Le proton aldéhydique* par contre, apparaît sous forme d'un signal unique, son déplacement chimique étant le même dans les deux rotamères. L'irradiation du CH_3-2 entraîne, pour le proton aldéhydique, un accroissement OVERHAUSER variable en fonction de la température. Celle du CH_3-1 donne, sur le proton aldéhydique un accroissement constant de 28% . Les résultats sont rassemblés dans le tableau VII .

N . O . E .

Température °C	Irr.^{n} CH_3-1	Irr.^{n} CH_3-2
31	28 %	3 %
40	28 %	6 %
50		9 %
55	28 %	13 %
60	28 %	18 %
70	28 %	24 %
80	28 %	26 %
90	28 %	27-- 28 %

Tableau VII: *Variation des N.O.E. obtenus dans le diméthylformamide, en fonction de la température.*

La température à laquelle l'irradiation des CH_3 produit le même accroissement OVERHAUSER du proton aldéhydique est bien inférieure à la température de coalescence ($t_c \sim 120°$). La variation de l'effet OVERHAUSER lors de l'irradiation du site 2 résulte du transfert de saturation du site 2 au site 1 , transfert d'autant plus efficace que l'échange est plus rapide.

Cette expérience montre que l'existence d'un accroissement OVERHAUSER, dans des molécules subissant un échange conformationnel peut ne pas être preuve de proximité spatiale.

* *Proton N-formyl en toute rigueur.*

Nous avons proposé une description mathématique de ce phénomène [4], que nous allons détailler dans ce chapitre. Ceci nous permettra de justifier,de façon théorique,les résultats obtenus par BELL et SAUNDERS dans le D M F . Nous déterminerons ensuite les structures des rotamères décoalescés des molécules suivantes : le formyl-2 bromo-4 furanne, les N-acétylpyrrole et N-acétyl nitro-3 pyrrole, la N-formyl indoline et enfin la N-acétylproline.

I-CALCUL RELATIF A L'EFFET OVERHAUSER DANS UN SYSTEME SOUMIS A UN ECHANGE CONFORMATIONNEL.

1°) Rappel des équations générales.

Nous résumons ci-dessous les équations générales donnant les variations des aimantations longitudinales I_Z et S_Z de deux noyaux I et S couplés par interaction dipolaire mutuelle. (Cf. Chapitre I § *I*)

$$\left.\begin{aligned} (61)\qquad \frac{dI_Z}{dt} &= -\alpha_I (I_Z - I_0) - \beta_I (S_Z - S_0) \\ (62)\qquad \frac{dS_Z}{dt} &= -\alpha_S (S_Z - S_0) - \beta_S (I_Z - I_0) \end{aligned}\right\} \text{Système A}$$

I_Z et S_Z sont les aimantations longitudinales instantanées et I_0 S_0 leurs valeurs à l'équilibre. Si l'on impose $S_Z = 0$ par une irradiation prolongée de la résonance du proton S , on obtient pour l'aimantation I_Z une valeur d'équilibre supérieure à I_0 .*

$$(63)\qquad \frac{I_Z}{I_0} = 1 + \frac{\beta_I}{\alpha_I}$$

Dans cette présentation, nous ne tenons pas compte du couplage scalaire éventuel entre I et S . Si la seule interaction efficace pour la

* *Pour simplifier les notations nous désignons* β_{IS} *par* β_I *et* β_{SI} *par* β_S

relaxation est l'interaction dipolaire entre I et S , on calcule $\rho_I / \alpha_I = 0.5$, et l'accroissement du signal des protons I dû à l'irradiation du signal des protons S , est de 50% . En général d'autres interactions sont efficaces pour relaxer les noyaux I et l'on a :

$$\alpha_I = \alpha_I^0 + \beta_I^* = Kr_{IS}^{-6} + \beta_I^* \qquad (64)$$

$$\alpha_I^0 = 2\beta_I \qquad (65)$$

Les expressions de α_I^0 et β_I ont été données dans le chapitre précédent. {Cf. éq. (23) et (25)}

$$\alpha_I^0 = \hbar^2 \gamma^4 \frac{1}{r_{IS}^6} \tau_c$$

$$\beta_I = \frac{1}{2} \hbar^2 \gamma^4 \frac{1}{r_{IS}^6} \tau_c$$

β_I^* est la vitesse de relaxation du noyau I qui n'est pas dûe au couplage dipolaire entre I et S (relaxation dipôle-dipôle avec d'autres noyaux et autres mécanismes de relaxation) .

L'accroissement OVERHAUSER est alors :

$$\eta = \frac{0.5\, Kr_{IS}^{-6}}{Kr_{IS}^{-6} + \beta_I^*} \qquad K = h^2 \gamma^4 \tau_c \qquad (66)$$

L'existence du terme β_I^* explique que les valeurs expérimentales de l'accroissement η soient inférieures à 50% et permet des mesures relatives des distances r_{IS}^{-1}.

2°) Equations relatives à l'effet OVERHAUSER pour un système en échange.

Si les noyaux I et S peuvent occuper plusieurs sites d'équilibre, la description de l'effet OVERHAUSER est compliquée par l'existence d'un échange éventuel entre les différents sites .

Pour étudier quantitativement ce dernier cas, il faut remplacer les équations (61) et (62) du système A par les équations (67) , (68) , (69) et (70) qui tiennent compte de l'échange. Dans le cas où les noyaux I et S peuvent occuper deux sites d'indices 1 et 2 on écrit : *

$$\left.\begin{aligned}
(67)\quad \frac{dI_{Z1}}{dt} &= -\alpha_{I1}\,(I_{Z1}-I_{01}) - \beta_{I1}\,(S_{Z1}-S_{01}) + \frac{I_{Z2}}{\tau_2} - \frac{I_{Z1}}{\tau_1} \\
(68)\quad \frac{dI_{Z2}}{dt} &= -\alpha_{I2}\,(I_{Z2}-I_{02}) - \beta_{I2}\,(S_{Z2}-S_{02}) + \frac{I_{Z1}}{\tau_1} - \frac{I_{Z2}}{\tau_2} \\
(69)\quad \frac{dS_{Z1}}{dt} &= -\alpha_{S1}\,(S_{Z1}-S_{01}) - \beta_{S1}\,(I_{Z1}-I_{01}) + \frac{S_{Z2}}{\tau_2} - \frac{S_{Z1}}{\tau_1} \\
(70)\quad \frac{dS_{Z2}}{dt} &= -\alpha_{S2}\,(S_{Z2}-S_{02}) - \beta_{S2}\,(I_{Z2}-I_{02}) + \frac{S_{Z1}}{\tau_1} - \frac{S_{Z2}}{\tau_2}
\end{aligned}\right\} \text{Syst. B}$$

Entre I_{01} , I_{02} , S_{01} , S_{02} , τ_1 et τ_2 existent les relations :

$$(71)\quad \frac{\tau_1}{\tau_2} = \frac{I_{01}}{I_{02}} = \frac{S_{01}}{S_{02}} \quad \text{avec } I_{01} = S_{01} \text{ et } I_{02} = S_{02}$$

En tenant compte des relations (71) et en supposant l'équilibre atteint, le système d'équations B peut être écrit sous la forme d'un système linéaire homogène :

* τ_1 *et* τ_2 *sont les temps de vie dans les sites 1 et 2 .*

$$
\left.
\begin{aligned}
(72)\quad & A_{I1}I_1 - \frac{1}{\tau_1}I_2 + \beta_{I1}S_1 + \qquad = 0 \\
(73)\quad & -\frac{1}{\tau_2}I_1 + A_{I2}I_2 + \qquad + \beta_{I2}S_2 = 0 \\
(74)\quad & \beta_{S1}I_1 + \qquad + A_{S1}S_1 - \frac{1}{\tau_1}S_2 = 0 \\
(75)\quad & \qquad + \beta_{S2}I_2 - \frac{1}{\tau_2}S_1 + A_{S2}S_2 = 0
\end{aligned}
\right\} \text{Système C}
$$

En posant :

$$A_{Ij} = \alpha_{Ij} + \frac{1}{\tau_j} \qquad A_{Sj} = \alpha_{Sj} + \frac{1}{\tau_j}$$

$$I_j = \frac{I_{Zj} - I_{0j}}{I_{0j}} \qquad S_j = \frac{S_{Zj} - S_{0j}}{S_{0j}}$$

$j = 1$ (site 1) $\qquad$ $j = 2$ (site 2)

En l'absence de toute perturbation, ce système n'admet pas d'autres solutions que la solution banale où les I_j et S_j sont nuls, c'est à dire où $I_{Zj} = I_{0j}$ et $S_{Zj} = S_{0j}$.

Par contre la dégénérescence est levée quand, à une température inférieure à la température de coalescence, on procède , par irradiation prolongée, à une saturation de la résonance des protons S dans le site j ce qui se traduit par $S_{Zj} = 0$, (soit $S_j = -1$) . Le système d'équations C est ramené, suivant qu'est irradié le site 1 ou le site 2 , aux deux systèmesd'équations D_1 et D_2 .

$$
\left.
\begin{aligned}
(76)\quad & A_{I1}I_1 - \frac{1}{\tau_1}I_2 = + \beta_{I1} \\
(77)\quad & -\frac{1}{\tau_2}I_1 + A_{I2}I_2 + \beta_{I2}S_2 = 0 \\
(78)\quad & \beta_{S2}I_2 + A_{S2}S_2 = -\frac{1}{\tau_2}
\end{aligned}
\right\} \text{Système } D_1
$$

$$\left.\begin{array}{lrcl} (79) & A_{I1}I_1 - \frac{1}{\tau_1}I_2 + \beta_{I1}S_1 & = & 0 \\ (80) & -\frac{1}{\tau_2}I_1 + A_{I2}I_2 + & = & \beta_{I2} \\ (81) & \beta_{S1}I_1 + A_{S1}S_1 & = & -\frac{1}{\tau_2} \end{array}\right\} \quad \text{Système } D_2$$

Les résultats de la résolution des systèmes D_1 et D_2 sont donnés dans les tableaux VIII et IX . Outre les expressions générales de I_{Zj} et S_{Zj} figurent dans ces tableaux les solutions correspondant à quelques cas limites.

3°) Discussion des résultats des tableaux VIII et IX .

a) Cas général

Il est facile de déterminer, compte tenu de ce que les termes β sont toujours inférieurs aux termes α correspondants, que les fractions figurant dans les expressions des I_{Zj}/I_{0j} et S_{Zj}/S_{0j} sont toujours positives. Par suite, dans le cas général, la saturation de S_{Z1} (tableau VIII) entraîne celle de S_{Z2} à un degré plus où moins grand selon les valeurs de τ^5.

En outre, un transfert d'aimantation se produit de I_{Z1} sur I_{Z2} , I_{Z2} subissant lui aussi un accroissement.

La saturation de S_{Z2} (tableau IX) entraîne partiellement celle de S_{Z1} . Il se produit encore un transfert d'aimantation entre I_{Z2} et I_{Z1} qui est responsable de leurs accroissements respectifs.

b) Echange lent

Lorsque l'échange est très lent ($\tau_j \to \infty$) on retrouve évidemment les expressions classiques de l'effet OVERHAUSER, mais appliquées

IRRADIATION DE S DANS LE SITE 1 .

$S_{Z1} = 0 \qquad S_1 = -1$

Rapports	Solutions générales	$\tau \to \infty$	$\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$ $\alpha\tau \ll 1$	$\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$
$\frac{I_{Z1}}{I_{01}}$	$1 + \frac{\beta_{I1}(A_{I2}A_{S2} - \beta_{I2}\beta_{S2}) + \frac{\beta_{I2}}{\tau_1\tau_2}}{\Delta_1}$	$1 + \frac{\beta_{I1}}{\alpha_{I1}}$	$1 + \frac{\beta_{I1}}{\alpha_{I1}\left(1 + \frac{\alpha_{I2}\tau_2}{\alpha_{I1}\tau_1}\right)}$	$1 + \frac{\beta_{I1}(1 + \alpha_{I2}\tau_2)}{\alpha_{I1}\left(1 + \frac{\alpha_{I2}\tau_2}{\alpha_{I1}\tau_1} + \alpha_{I2}\tau_2\right)}$
$\frac{I_{Z2}}{I_{02}}$	$1 + \frac{\beta_{I2}\frac{A_{S2}}{\tau_2} + \beta_{I2}\frac{A_{I1}}{\tau_2}}{\Delta_1}$	1	$1 + \frac{\beta_{I1}}{\alpha_{I1}\left(1 + \frac{\alpha_{I2}\tau_2}{\alpha_{I1}\tau_1}\right)}$	$1 + \frac{\beta_{I1}}{\alpha_{I1}\left(1 + \frac{\alpha_{I2}\tau_2}{\alpha_{I1}\tau_1} + \alpha_{I2}\tau_2\right)}$
$\frac{S_{Z2}}{S_{02}}$	$1 - \frac{\frac{A_{I1}A_{I2}}{\tau_2} - \frac{1}{\tau_1\tau_2^2} + \frac{\beta_{I1}\beta_{S2}}{\tau_2}}{\Delta_1}$	1	0	$1 - \frac{1}{1 + \alpha_{S2}\tau_2}$

*$A_{Ij} = \alpha_{Ij} + \frac{1}{\tau_j}$; $A_{Sj} = \alpha_{Sj} + \frac{1}{\tau_j}$; $\Delta_1 = A_{I1}(A_{I2}A_{S2} - \beta_{I2}\beta_{S2}) - \frac{A_{S2}}{\tau_1\tau_2}$.

Tableau VIII : Augmentations OVERHAUSER obtenues pour une irradiation continue de S_{Z1}.

à un mélange de deux isomères.

L'irradiation de S_{Z1} (tableau VIII) provoque un effet OVERHAUSER β_{I1}/α_{I1} sur I_{Z1} et laisse I_{Z2} inchangé.

L'irradiation de S_{Z2} (tableau IX) ne modifie pas I_{Z1} et produit un effet OVERHAUSER β_{I2}/α_{I2} sur I_{Z2} . Remarquons que cet effet disparaît lorsque β_{I2} est nul.

c) Cas où $\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$.

Un cas d'intérêt plus général est celui où $\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$ (dernière colonne des tableaux VIII et IX). Il correspond à une situation telle que , dans le site 1, les protons I et S sont proches et sont relaxés par leur interaction mutuelle ($\beta_{I1} \neq 0$, $\beta_{S1} \neq 0$) alors que , dans le site 2 , ces deux protons sont suffisamment éloignés pour que leur relaxation mutuelle ne soit plus efficace ($\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$)

Lorsque l'échange est suffisamment rapide ($t \to t_c$) pour que les termes $\alpha\tau$ deviennent négligeables devant 1 , on constate (Cf. tableaux) que la saturation de S_{Z1} , comme celle de S_{Z2} , entraîne des augmentations égales pour I_{Z1} et I_{Z2} .

Il est à remarquer que pour $\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$, la relation (73) (Cf. système d'équations C) peut se mettre sous la forme :

$$(82) \qquad I_1 = (1 + \alpha_{I2}\tau_2) I_2$$

Cette dernière relation qui implique que I_1 est toujours supérieure à I_2 , reste vérifiée lorsque l'indétermination inhérente au système C est levée par irradiation des protons S , soit dans le site 1 , soit dans le site 2 .

C'est donc sur le signal des protons I dans le site 1, qui est celui où I et S sont spatialement proches, que les effets OVERHAUSER les plus importants se manifesteront et ceci indépendamment de la population relative des sites 1 et 2 ainsi que de la nature du site S irradié.

IRRADIATION DE S DANS LE SITE 2 .

$S_{Z2} = 0$ $S_2 = -1$

Rapports	Solutions générales	$\tau \to \infty$	$\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$ $\alpha\tau \ll 1$	$\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$
$\frac{I_{Z1}}{I_{01}}$	$1 + \frac{\beta_{I1}\frac{A_{I2}}{\tau_1} + \beta_{I2}\frac{A_{S1}}{\tau_1}}{\Delta_2}$	1	$1 + \frac{\beta_{I1}}{\alpha_{I1}\left(1 + \frac{\alpha_{I2}\tau_2}{\alpha_{I1}\tau_1}\right)}$	$1 + \frac{\beta_{I1}(1 + \alpha_{I2}\tau_2)}{\Delta_2\tau_1\tau_2}$
$\frac{I_{Z2}}{I_{02}}$	$1 + \frac{\frac{\beta_{I1}}{\tau_1\tau_2} + \beta_{I2}(A_{I1}A_{S1} - \beta_{S1}\beta_{I1})}{\Delta_2}$	$1 + \frac{\beta_{I2}}{\alpha_{I2}}$	$1 + \frac{\beta_{I1}}{\alpha_{I1}\left(1 + \frac{\alpha_{I2}\tau_2}{\alpha_{I1}\tau_1}\right)}$	$1 + \frac{\beta_{I1}}{\Delta_2\tau_1\tau_2}$
$\frac{S_{Z1}}{S_{01}}$	$1 - \frac{\frac{A_{I1}A_{I2}}{\tau_1} - \frac{1}{\tau_2\tau_1^2} + \frac{\beta_{S1}\beta_{I2}}{\tau_1}}{\Delta_2}$	1	0	$1 - \frac{\alpha_{I1}\left(1 + \alpha_{I2}\tau_2 + \frac{\alpha_{I2}\tau_2}{\alpha_{I1}\tau_1}\right)}{\Delta_2\tau_1\tau_2}$

*$A_{Ij} = \alpha_{Ij} + \frac{1}{\tau_j}$; $A_{Sj} = \alpha_{Sj} + \frac{1}{\tau_j}$; $\Delta_2 = A_{I2}(A_{I1}A_{S1} - \beta_{I1}\beta_{S1}) - \frac{A_{S1}}{\tau_1\tau_2}$.

Tableau IX . Augmentations OVERHAUSER obtenues pour une irradiation continue de S_{Z2} .

En conclusion, dans le cas le plus favorable où les deux sites I_1 et I_2 peuvent être aisément observés, et les deux sites S_1 et S_2 sélectivement irradiés, une mesure à une seule température, dans la zone d'échange intermédiaire est suffisante pour obtenir des conclusions structurales. Dans d'autres cas moins favorables, une étude à différentes températures, faisant passer de la zone d'échange intermédiaire à la zone d'échange lent, donnera la variation de l'effet OVERHAUSER dans chaque site. C'est d'après le sens de cette variation que les attributions de structure pourront être faites.

4°) Cas particulier du D M F .

Nous avons cité, en introduction, les résultats obtenus par BELL et SAUNDERS pour le D M F [3]. Dans cette expérience, deux faits sont remarquables :

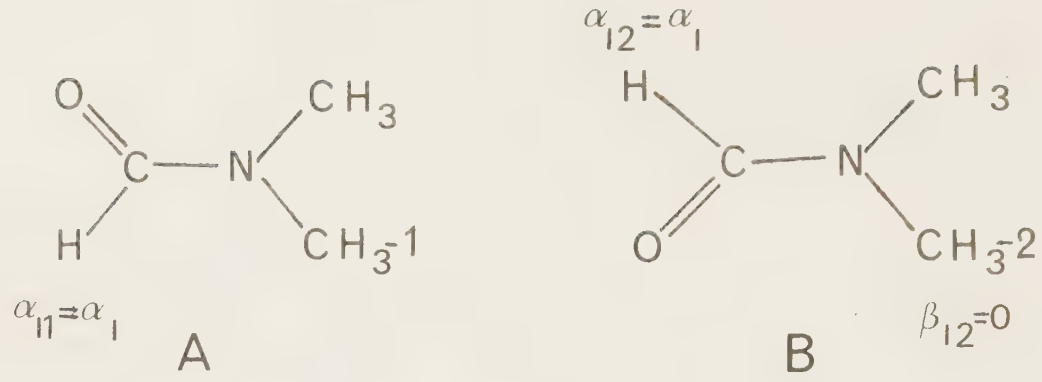
- L'irradiation du CH_3-2 provoque sur le proton aldéhydique un effet OVERHAUSER croissant de 3% à 28% , lorsque la température passe de + 31°C à + 90°C .
- L'irradiation du CH_3-1 provoque sur le proton aldéhydique un accroissement constant, indépendant de la température, égal à 28%.

Nous allons, en utilisant les équations du calcul précédent, justifier ces deux faits.

Le signal du proton aldéhydique a le même déplacement dans les deux rotamères . Soit I_Z son aimantation instantanée. L'accroissement mesuré sur ce signal est la somme de ses accroissements dans chacun des deux sites.

$$(83) \qquad N.O.E._{CHO} = \frac{(I_{Z1} - I_{01}) + (I_{Z2} - I_{02})}{I_{01} + I_{02}}$$

Soit S_{Z1} et S_{Z2} les aimantations instantanées des méthyles 1 et 2 respectivement.



Dans cette molécule, les vitesses de relaxation du proton aldéhydique α_I dans chacun des deux sites sont égales :

(84) $$\alpha_{I1} = \alpha_{I2} = \alpha_I$$

β_{I2} peut, dans ce cas encore, être considéré comme nul, du fait de la distance (H , CH_3-2) . Les populations I_{01} et I_{02} sont égales, ainsi que les temps de vie τ_1 et τ_2 .

(85) $$I_{01} = I_{02} \qquad \tau_1 = \tau_2$$

Calculons avec ces hypothèses le N.O.E. mesuré sur le proton aldéhydique.

a) Cas de l'irradiation du CH_3-1 : $S_{Z1} = 0$

(86) $$f_{CHO}(CH_3\text{-}1) = \frac{\dfrac{\beta_{I1}(1 + \alpha_I\tau) I_{01}}{\alpha_I (1 + \alpha_I\tau + 1)} + \dfrac{\beta_{I1} I_{02}}{\alpha_I (1 + \alpha_I\tau + 1)}}{I_{01} + I_{02}}$$

$$f_{CHO}(CH_3\text{-}1) = \frac{\beta_{I1} (2 + \alpha_I\tau)}{2 \alpha_I (2 + \alpha_I\tau)}$$

$$f_{CHO}(CH_3\text{-}1) = \frac{\beta_{I1}}{2 \alpha_I}$$

L'effet OVERHAUSER mesuré sur le proton aldéhydique par irradiation du CH_3-1 est une constante indépendante de la température.

La valeur expérimentale de $\frac{\beta_{I1}}{2\alpha_I}$ est de 0.28 .

b) Cas de l'irradiation du CH_3-2 : $S_{Z2} = 0$.

$$(89) \quad f_{CHO}(CH_3\text{-}2) = \frac{\frac{\beta_{I1}\,(1+\alpha_I\tau)\,I_{01}}{\Delta_2\,\tau^2} + \frac{\beta_{I1}\,I_{02}}{\Delta_2\,\tau^2}}{I_{01} + I_{02}}$$

Calculons l'expression de $\Delta_2\,\tau^2$

$$(90) \quad \Delta_2\,\tau^2 = \alpha_I\,(1+\alpha_{S1}\tau)(2+\alpha_I\tau) - \tau(1+\alpha_I\tau)\,\beta_{I1}\,\beta_{S1}$$

$$(91) \quad f_{CHO}(CH_3\text{-}2) = \frac{\beta_{I1}(2+\alpha_I\tau)}{2\{\alpha_I(1+\alpha_{S1}\tau)(2+\alpha_I\tau) - \tau(1+\alpha_I\tau)\,\beta_{I1}\,\beta_{S1}\}}$$

Examinons les valeurs correspondant aux deux cas limites :

- Si $\alpha\tau$ est très grand ($\tau \to \infty$ échange lent)

$f_{CHO}(CH_3\text{-}2)$ tend vers zéro.

Lorsque l'on va vers l'échange lent, le N.O.E. mesuré sur le proton aldéhydique, par irradiation du CH_3-2 tend vers zéro.

La valeur expérimentale à + 31°C est +0.03 .

- Si $\alpha\tau$ est faible ($\tau \to 0$ échange rapide)

$f_{CHO}(CH_3\text{-}2)$ tend vers $\frac{\beta_{I1}}{2\alpha_I}$

Lorsque l'on va vers l'échange rapide, le N.O.E. mesuré sur le proton aldéhydique, par irradiation du CH_3-2, tend vers une valeur limite. Cette valeur limite est égale au N.O.E. constant, obtenu sur le proton aldéhydique, par irradiation du CH_3-1 .

⁂ ⁂ ⁂

II- APPLICATION A L'ETUDE CONFORMATIONNELLE DU FORMYL-2 BROMO-4 FURANNE

1°) Résultats

L'étude aux Rayons-X (RX) [6] du formyl-2 bromo-4 furanne VIII a montré que ce composé existe à l'état cristallisé dans la conformation O-O cis, comme son correspondant thiophénique. Les angles et distances dans les conformations O-O cis et O-O trans , calculés d'après cette étude, se trouvent dans les schémas de la figure 13 a et b .

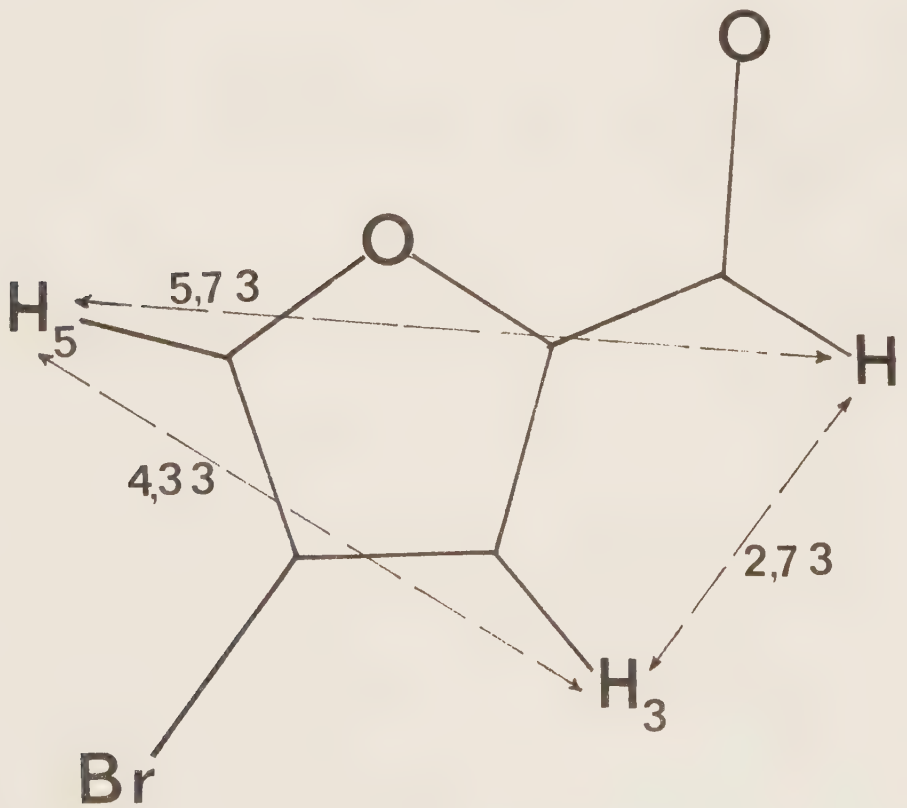


Figure 13 a : Structure O-O cis du formyl-2 bromo-4 furanne VIII : distances internucléaires déterminées aux Rayons X (en Å).

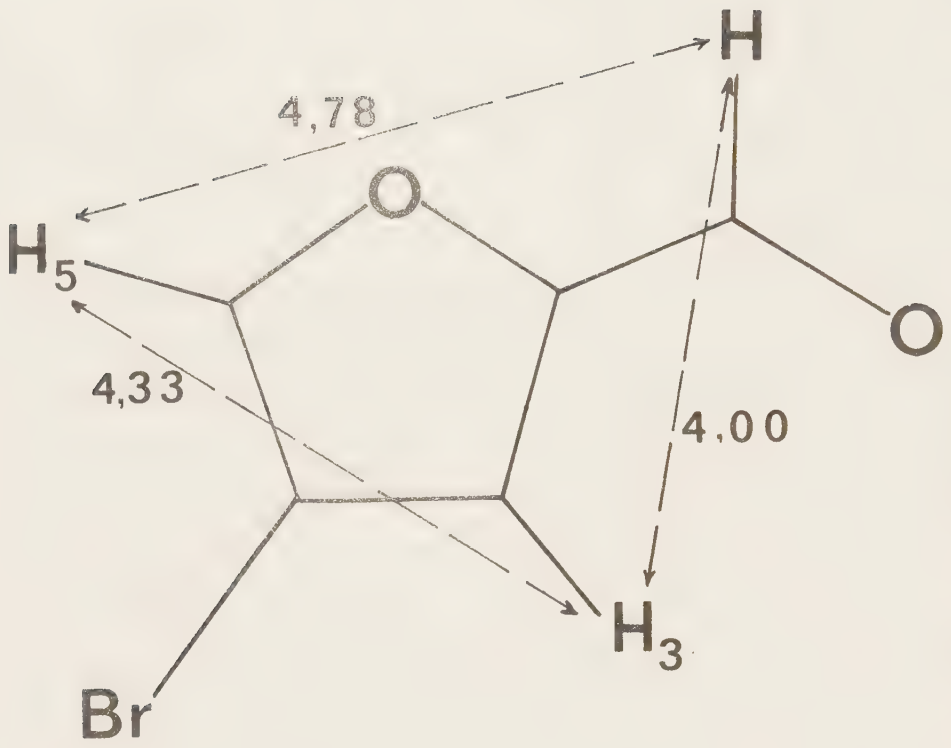


Figure 13 b : Structure O-O trans du formyl-2 bromo-4 furanne. (distances données en Å).

En revanche, le spectre de R M N (fig.14) du formyl-2 bromo-4 furanne, enregistré à basse tempérarure (-90°C) , montre l'existence en solution des deux conformères O-O cis et O-O trans . Les déplacements chimiques du conformère majoritaire (80%) et du conformère minoritaire (20%) sont rassemblés dans le tableau X .

En augmentant la température, l'échange s'accélère. La coalescence des signaux est observée vers -72°C , l'échange étant très rapide à température ordinaire. Le spectre de la figure 14 met en évidence la présence d'un couplage J_{CHO-H_5} de 1 Hz pour le rotamère majoritaire.

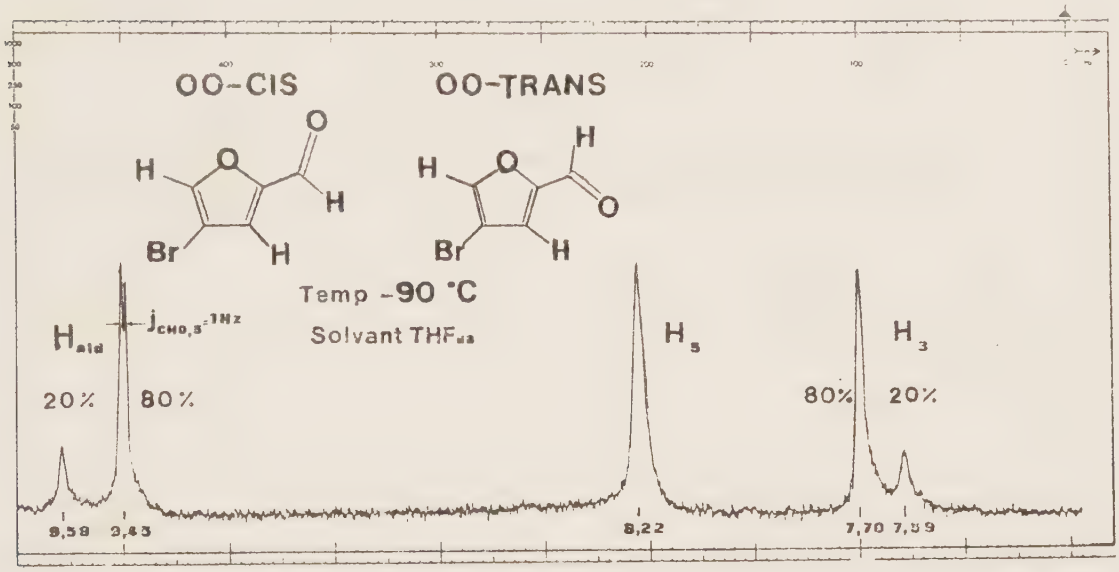


Figure 14 : Spectre à basse température du formyl-2 bromo-4 furanne, en solution dans le T H F d8 .

Proportions du mélange	Temp. °C	δ H_{ald}	δ H_5	δ H_3	J_{CHO-H_5}	r_{H_3-CHO} Å
20%	-90	9.59	8.22	7.59	0.2	4.00
80%	-90	9.45	8.22	7.70	1	2.73

Tableau X : Déplacements chimiques (δ en ppm par rapport au H M D S) et constantes de couplages (en Hz) des protons du formyl-2 bromo-4 furanne dans le THF d8 .

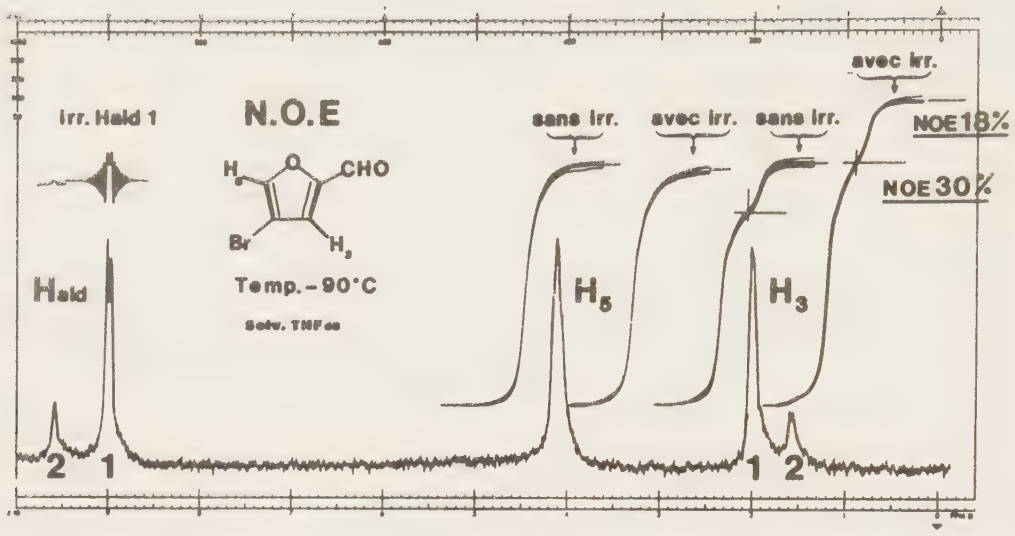


Figure 15 : Effets OVERHAUSER observés dans le formyl-2 bromo-4 furanne en solution dans le T H F d8 , à -90°C . Irradiation sur le pic aldéhydique 1 .

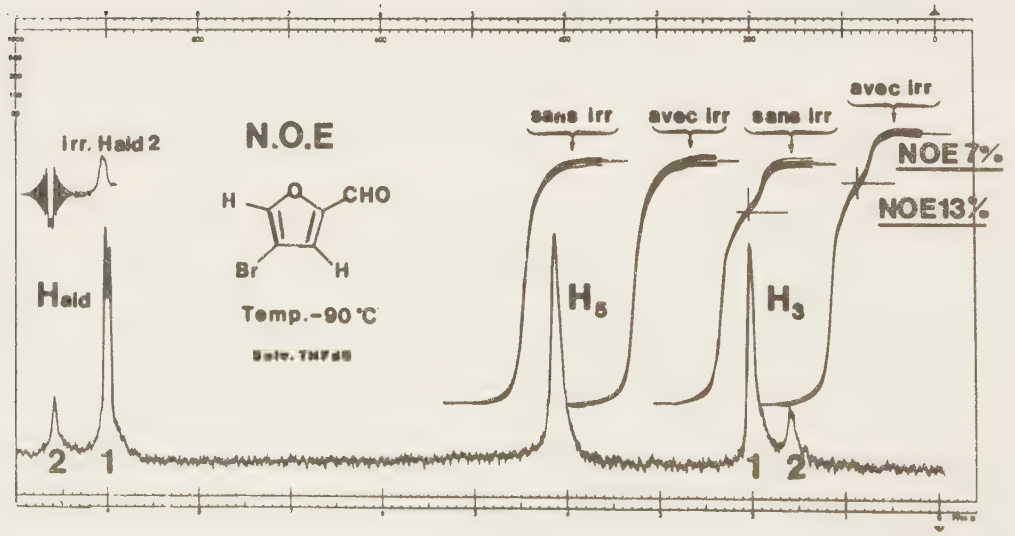


Figure 16 : Effets OVERHAUSER observés dans le formyl-2 bromo-4 furanne en solution dans le T H F d8, à -90°C . Irradiation sur le pic aldéhydique 2 .

Nous avons effectué les expériences OVERHAUSER à une température de -90°C, inférieure à la température de coalescence (t_c = -72°), en irradiant successivement chacun des signaux correspondant au proton aldéhydique et en mesurant dans chaque cas la surface des signaux de H_3 par intégration (fig.15 et 16), les résultats expérimentaux étant regroupés dans le tableau XI .

Site irradié	H_3 δ = 7.59 (conformère minoritaire)	H_3 δ = 7.70 (conformère majoritaire)	H_5 δ = 8.22 (signal non décoalescé)
H_{ald} = 9.59 Conformère minoritaire.	7%	13%	0%
H_{ald} = 9.45 Conformère majoritaire.	18%	30%	0%

Tableau XI : Effets OVERHAUSER observés dans le formyl-2 bromo-4 furanne, à -90°C. (exprimés en % d'augmentation du signal initial).

2°) Mesure des temps de relaxation.

Afin de justifier et d'exploiter les résultats des mesures d'effet OVERHAUSER à -90°C , nous avons mesuré les temps de relaxation T_1

des différents protons de VIII à plusieurs températures. Les valeurs sont données ci-dessous [7].

Température. °C	* T_1CHO		T_1H_3		T_1H_5
+ 25	54		67		94
- 30	8.1		7.6		13
	Maj	min	Maj	min	
- 90°	1.5	1.6	1.3	1.4	3.1

* T_1 *en secondes.*

3°) Discussion.

Quel que soit le site irradié on constate une augmentation des signaux du proton H_3 , l'augmentation relative la plus forte étant toujours observée dans le cas du rotamère majoritaire (30% et 13% pour, respectivement, 18% et 7%). Or, d'après la figure 13a, dans le conformère O-O cis (Site 1), la distance entre le proton H_3 (proton I) et le proton aldéhydique (proton S) est assez faible (2.73 Å) pour qu'ils se relaxent mutuellement. Mais en revanche, dans le conformère O-O trans, (Site 2) la distance entre I et S est assez grande (4 Å) pour que leur interaction soit pratiquement nulle (figure 13b)

On peut donc considérer que l'on se trouve dans le cas précédemment envisagé (Tableau VIII et IX) où $\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$. L'application de la relation (82) amène alors à conclure que le conformère pour lequel l'effet OVERHAUSER est le plus marqué, est le conformère O-O cis, et qu'il s'agit du conformère majoritaire.

Ce résultat est en accord avec une étude [8] que nous avions publiée précédemment. Il faut toutefois noter à cet égard que cette étude avait été faite par R M N à basse température et Rayons X . Or l'emploi simultané de ces deux techniques présente les inconvénients suivants :

- Il exige des composés cristallisés possédant de préférence un substituant lourd.

- Il repose sur l'existence d'une identité entre la structure du conformère le plus stable en solution et du conformère unique existant dans le cristal. Bien que très largement vérifiée [9], cette analogie peut sans doute présenter des exceptions.

L'effet OVERHAUSER sur des systèmes en échange permet en outre d'obtenir, dans le cas particulier où $\beta_{I2} = \beta_{S2} = 0$, une valeur approchée du terme $\alpha_{I2}\tau_2$. En effet le rapport des accroissements relatifs I_1 de I_{Z1} et I_2 de I_{Z2} s'exprime très simplement en $\alpha\tau$.

$$\frac{I_1}{I_2} = 1 + \alpha_{I2}\tau_2 \qquad (92)$$

Les valeurs expérimentalement déterminées sont :

$$\left[\frac{I_1}{I_2}\right]_{S_{Z1}=0} \sim \frac{30}{18} = 1.7 \quad ; \quad \left[\frac{I_1}{I_2}\right]_{S_{Z2}=0} \sim \frac{13}{7} = 1.9$$

Ce qui, compte tenu des incertitudes de mesure, conduit à :

$$1.5 < \frac{I_1}{I_2} = 1 + \alpha_{I2}\tau_2 < 2$$

La valeur correspondante de $\alpha_{I2}\tau_2$ est donc comprise dans le domaine :

$$0.5 < \alpha_{I2}\tau_2 < 1$$

D'après les mesures de temps de relaxation à -90°C, $\alpha_{I2} = \frac{1}{T_{1\,H_3 min}} = 0.7$

Soit : $0.7 < \tau_2 < 1.4$ et $0.2 < \tau_1 < 0.4$

La valeur de τ déterminée par HOFFMAN et FORSEN [10] dans le furfural est bien de cet ordre de grandeur: à -71.5°C, $\tau = 0.18$ s et à -115°C, $\tau = 8$s.

Nous vérifions, ainsi, que τ et T_1 sont effectivement du même ordre de grandeur dans le domaine d'échange intermédiaire où le transfert d'aimantation est partiel.

** ** **

III- APPLICATION AUX AMIDES.

1°) Rappels.

Un grand nombre d'études sont consacrées à l'analyse thermodynamique de la rotation restreinte dans les amides [11]. L'observation en R M N des deux conformères décoalescés dans le cas des amides, est, en effet, particulièrement aisée , du fait de la hauteur de la barrière de rotation autour de la liaison N-C .

La détermination de la structure des rotamères préférentiels n'est pas effectuée systématiquement lors de ces études. Nous discuterons, dans le dernier chapitre, des différents critères d'attribution habituellement utilisés (anisotropie du carbonyle, effets de solvants, couplages stéréospécifiques, etc.). Mais ceux-ci ont, dans de nombreux cas, abouti à des conclusions contradictoires.

Nous allons donc, appliquer les résultats du calcul de l'effet OVERHAUSER au cas des amides de formule générale $R_1CON(R_2R_3)$ (Tableau XII).[12]

A une température inférieure à la température de coalescence t_c (conformères décoalescés) on vérifie l'un des trois cas suivants :

a) Echange lent ($t \ll t_c$)

Le temps de vie τ d'un proton (ou groupe de protons) dans une conformation est long devant son temps de relaxation longitudinal T_1 . L'équilibre thermique est atteint séparément dans chaque conformère. L'échange n'a aucune influence sur les accroissements OVERHAUSER. De plus, l'irradiation du signal de l'un des substituants R_1 , R_2 , R_3 , dans le conformère A n'entraîne aucune saturation du signal de ce même substituant, dans le conformère B :on n'observe aucun transfert de saturation.

b) Echange intermédiaire ($t < t_c$)

Le temps de vie τ d'un proton dans un conformère, est du même ordre de grandeur que son temps de relaxation T_1 . De ce fait, il existe un transfert de saturation et on observe, dans le conformère A , un effet OVERHAUSER entre R_1 et R_3 spatialement proches, ainsi que entre R_1 et R_2 . Dans le conformère B , les résultats sont analogues. D'autre part, nous avons démontré que l'accroissement entre R_1 et R_3 dans le conformère A est supérieur à celui mesuré entre R_1 et R_3 dans le conformère B et inversement pour R_1 et R_2 . De plus, l'irradiation du signal de l'un des substituants R_1 , R_2 , R_3 , dans un conformère, entraîne la saturation partielle du signal de ce même substituant dans l'autre conformère et ce, à un degré d'autant plus important que l'échange est plus rapide. La mesure de ce taux de saturation, permet d'obtenir une évaluation du temps de vie τ des conformères A et B .

c) Echange rapide ($t \sim t_c$)

Le temps de vie τ d'un proton dans un conformère est court devant son temps de relaxation T_1 . Le transfert d'aimantation est total et l'effet OVERHAUSER mesuré entre R_1 et R_3 est le même dans chacun des deux conformères. L'irradiation du signal de l'un des trois substituants R_1 , R_2 , R_3 , dans un conformère, entraîne la saturation totale du signal de ce même substituant dans l'autre conformère. Dans ce cas seulement (échange rapide), la mesure des effets OVERHAUSER ne peut être un critère d'attribution.

Rappelons en outre que lorsque la température est supérieure à la température de coalescence (conformères coalescés), l'échange étant alors très rapide, il est possible de calculer les pourcentages de conformères A et B

A B

SYSTEME DECOALESCE

a) Echange lent $\tau >> T_1$ $t << t_c$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_3) \neq 0$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_2) \neq 0$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_2) = 0$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_3) = 0$

b) Echange intermédiaire $\tau > T_1$ $t < t_c$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_3) \neq 0$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_2) \neq 0$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_2) \neq 0$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_3) \neq 0$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_3) >$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_3)$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_2) >$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_2)$

c) Echange rapide $\tau < T_1$ $t \sim t_c$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_3) =$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_3)$

N.O.E. $^{A}(R_1,R_2) =$ N.O.E. $^{B}(R_1,R_2)$

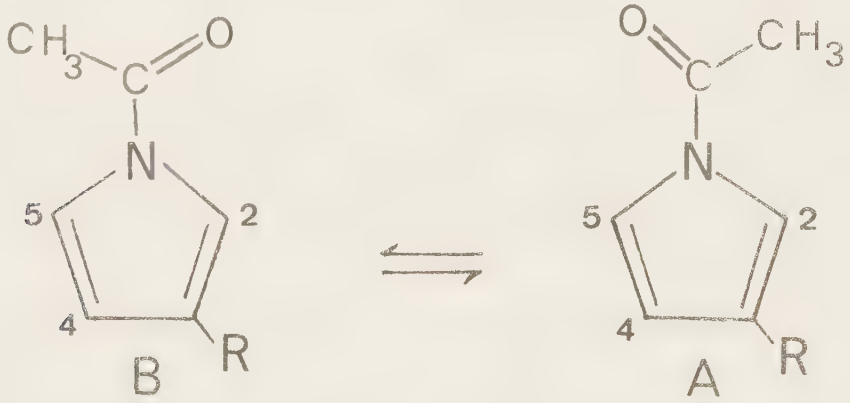
Tableau XII : N.O.E. dans les amides en échange conformationnel.

en utilisant les relations de BELL et SAUNDERS [2,3].

L'ensemble de ces résultats est résumé dans le tableau XII.

2°) Etude des N-acétyl pyrrole (IX) et N-acétyl nitro-3 pyrrole (X)

Les deux amides étudiés IX et X (fig. 17) sont d'un type particulier puisque le doublet de l'atome d'azote est délocalisé sur les carbones du cycle et fait ainsi partie du sextet aromatique. Néanmoins la hauteur de la barrière à la libre rotation du groupe acétyle est suffisamment grande pour que la décoalescence des signaux des deux rotamères A et B puisse être atteinte en R M N du proton. Ces deux modèles possèdent, en outre, une structure plane qui rend plus aisées les déterminations des distances entre protons. Le composé X comporte de plus, un proton isolé H_2, tant du point de vue du déplacement chimique que du point de vue de la relaxation. Pour toutes ces raisons, les mesures et les interprétations des accroissements OVERHAUSER et des temps de relaxation T_1, seront facilitées.



IX $R = H$ N-acétyl pyrrole.

X $R = NO_2$ N-acétyl nitro-3 pyrrole.

Figure 17 : Equilibre conformationnel des N-acétyl pyrroles IX et X .

a) Description des spectres :

Les déplacements chimiques des protons du N- acétyl pyrrole ont été mesurés dans deux solvants (THF d8 et CD_2Cl_2) et à deux températures +30°C et -80°C . Les valeurs sont regroupées dans le tableau XIII . les spectres de type AA'BB' à température ordinaire et ABXY à basse température n'ayant pas été analysés, nous ne donnons aucune valeur de constante de couplage . Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature [13].

Les spectres du N-acétyl nitro-3 pyrrole (fig.18 et 19) ont été analysés au premier ordre . Le tableau XIII regroupe les valeurs des déplacements chimiques.

Les températures de coalescence pour chacun des trois protons du cycle sont données dans le tableau XIV. On peut calculer l'enthalpie libre d'activation $\Delta G_c^{\neq}$ à la coalescence à partir de la relation d'EYRING.

$$\Delta G_c^{\neq} = 4.57\ t_c \left(9.97 + \log \frac{t_c}{\delta\nu} \right) \text{ cal/mole} \qquad (93)$$

t_c : température de coalescence exprimée en degré KELVIN

$\delta\nu$: différence de déplacement chimique d'un signal dans les deux conformères exprimée en Hz.

Les valeurs trouvées à partir de H_2 et H_5 figurent au tableau XIV

On peut noter que l'introduction d'un groupement NO_2 en 3 conduit à une diminution du $\Delta G_c^{\neq}$, en accord avec le caractère électro-attracteur de ce substituant.

t °C	Solv^t	H_2	H_3	H_4	H_5	CH_3	$\Delta\nu H_{2A}^{B}$
			IX N-acétyl pyrrole				
+30	THF d8	7.26	6.15	6.15	7.26	2.41	
	CD_2Cl_2	7.21	6.21	6.21	7.21	2.42	
-80	THF d8	7.32*	6.18	6.18	7.35*	2.46	0.03
	CD_2Cl_2	7.12	6.22	6.22	7.41	2.49	0.29
			X N-acétyl nitro-3 pyrrole				
+30	THF d8	8.19	—	6.73	7.36	2.55	
-45	"	8.38	—	6.85	7.46	2.60	
		Maj min			Maj min	Maj min	
-85	"	8.58 8.40	—	6.86	7.52 7.59	2.62 2.60	0.18
-90	"	8.59 8.41	—	6.87	7.53 7.60	2.62 2.59	0.18
-96	"	8.61 8.44	—	6.88	7.55 7.62	2.62 2.59	0.17
-99	"	8.62 8.46	—	6.90	7.56 7.63	2.62 2.59	0.16
-100	"	8.63 8.49	—	6.91	7.58 7.64	2.63 2.59	0.14

* *Ces attributions peuvent être inversées*

** *Les déplacements chimiques sont donnés par rapport au H M D S pris comme référence interne*

*Tableau XIII : Déplacements chimiques** des protons des N-acétyl pyrrole et N-acétyl nitro-3 pyrrole.*

Protons	$\Delta\nu_A^B$	t_c	$\Delta G_c^{\neq}$
	IX N-acétyl pyrrole		
H_2H_5 (CD_2Cl_2)	18.8	-32	11.96
	N-acétyl nitro-3 pyrrole		
H_2 (THF d8)	11	-64	10.7
H_5	6	-75	10.4

Tableau XIV : Différences de déplacements chimiques $\Delta\nu$ (en Hz), Températures de coalescence t_c (en degré CELSIUS), Enthalpies libres d'activation $\Delta G_c^{\neq}$ (en kcal/mole), déterminées à partir des protons H_2 et H_5 de IX et X .

b) Mesures de N.O.E.

A température ordinaire, dans le composé IX , l'irradiation du signal du CH_3 entraîne une augmentation de 30% du signal des protons H_2 et H_5 .

Le signal des protons H_3 et H_4 reste inchangé (Tableau XV).

A -80°C , en solution dans CD_2Cl_2, les protons H_2 et H_5 donnent des signaux nettement séparés ($\Delta\delta$ = 0.20 ppm).

Lors de l'irradiation du CH_3 , on mesure un effet OVERHAUSER de 27% sur le signal à 7.12 ppm et seulement 7.4% sur le signal à 7.41 ppm . Le signal à 7.12 ppm est donc celui du proton H_2 , proche du CH_3 dans la structure plane A (fig 17) .

Temp. °C	H_2	H_5
+30	30%	30%
-80	27%	7.5%

Tableau XV : Effets OVERHAUSER obtenus dans le N-acétyl pyrrole IX.

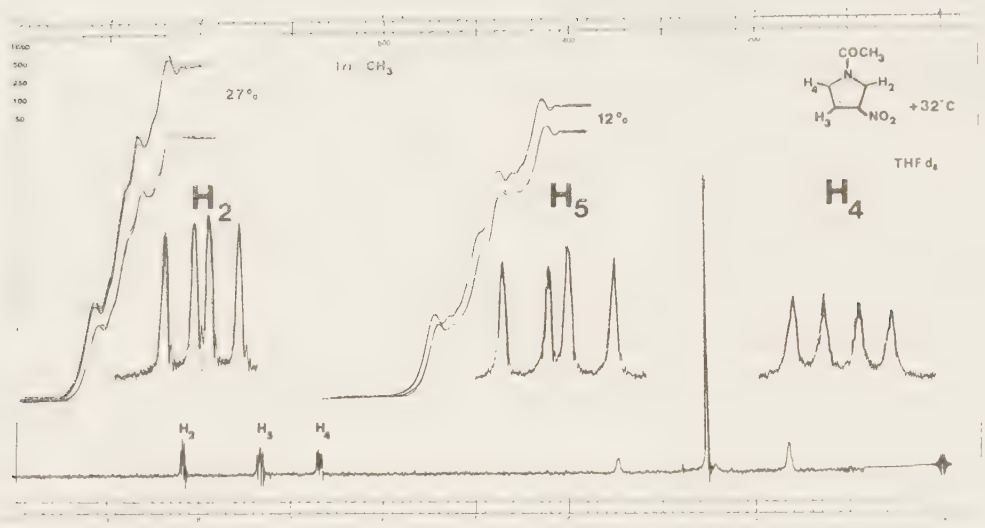


Figure 18 : Spectre à température ordinaire du N-acétyl nitro-3 pyrrole. Effet OVERHAUSER obtenus par irradiation du CH_3 .

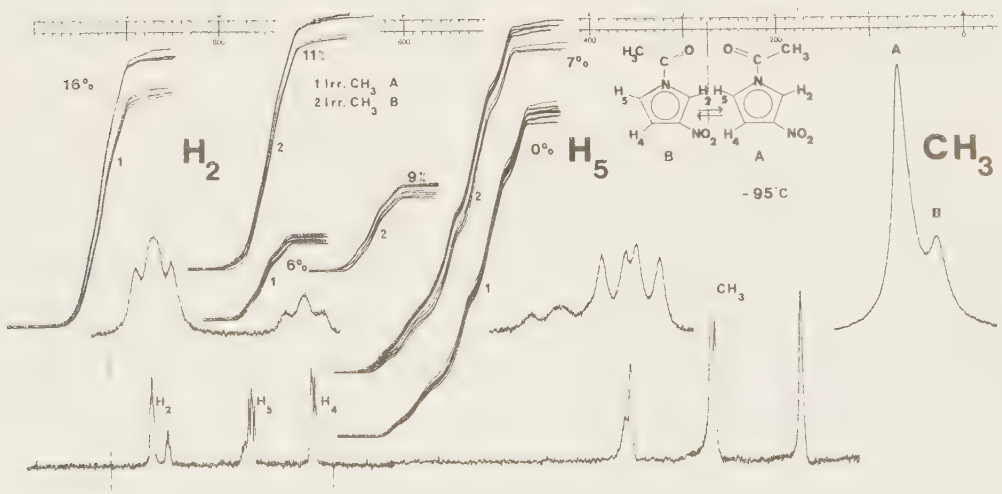


Figure 19 . Spectre à basse température du N-acétyl nitro-3 pyrrole . Effets OVERHAUSER obtenus par irradiation du CH_3 .

Dans le composé X , à température ordinaire, la saturation par irradiation du signal du CH_3 entraîne un accroissement OVERHAUSER de 27% sur H_2 , et de 12% sur H_5 . Le proton H_4 par contre, diminue légèrement de 3% . Ces pourcentages restent sensiblement constants lorsque l'on abaisse la température jusqu'à -70°C . A -80°C , on irradie le signal unique des CH_3 dans les deux conformères, mais les augmentations OVERHAUSER sont mesurables sélectivement sur chacun des signaux de H_2 . Aux erreurs expérimentales près, ces augmentations sont égales, ce qui montre que l'on est dans le cas d'un transfert total de saturation entre les deux sites. A température plus basse il est possible d'irradier chacun des signaux du CH_3 et de mesurer les accroissements correspondants sur chacun des signaux de H_2 . Pour H_5 par contre, on ne peut intégrer que l'ensemble des signaux correspondant aux deux rotamères. A -100°C , l'échange conformationnel est suffisamment lent pour que l'effet OVERHAUSER soit pratiquement sélectif. L'accroissement de 12% , subit par le proton H_2 dans le conformère majoritaire, lors de l'irradiation du CH_3 de ce même conformère, démontre la proximité spatiale de ces protons. Ceci est confirmé par l'existence d'un accroissement des signaux de H_5 uniquement lors de l'irradiation du méthyle minoritaire. Ces résultats sont regroupés dans le tableau XVI.

Temp. °C	Proton Irr.	H_2		H_5	H_4
		Maj	min		
+32	CH_3	27%		12%	-3%
-45	"	30%		12%	-3%
-65	"	26%		13%	-3%
-75	"	29%		14%	-3%
-80	CH_3	25%	28%	14%	
-90	CH_3 Maj	20%	15%	0%	
	CH_3 min	7%	12%	7%	
-95	CH_3 Maj	16%	6%	0%	
	CH_3 min	11%	9%	7%	
-100	CH_3 Maj	12%	0%	0%	
	CH_3 min	6%	0%	4%	

Tableau XVI : Effets OVERHAUSER obtenus dans le N-acétyl nitro-3 pyrrole X .

Les résultats des mesures d'effet OVERHAUSER à basse température dans le N-acétyl nitro-3 pyrrole, démontrent sans ambiguïté que la structure du conformère majoritaire est la structure A (fig. 17)

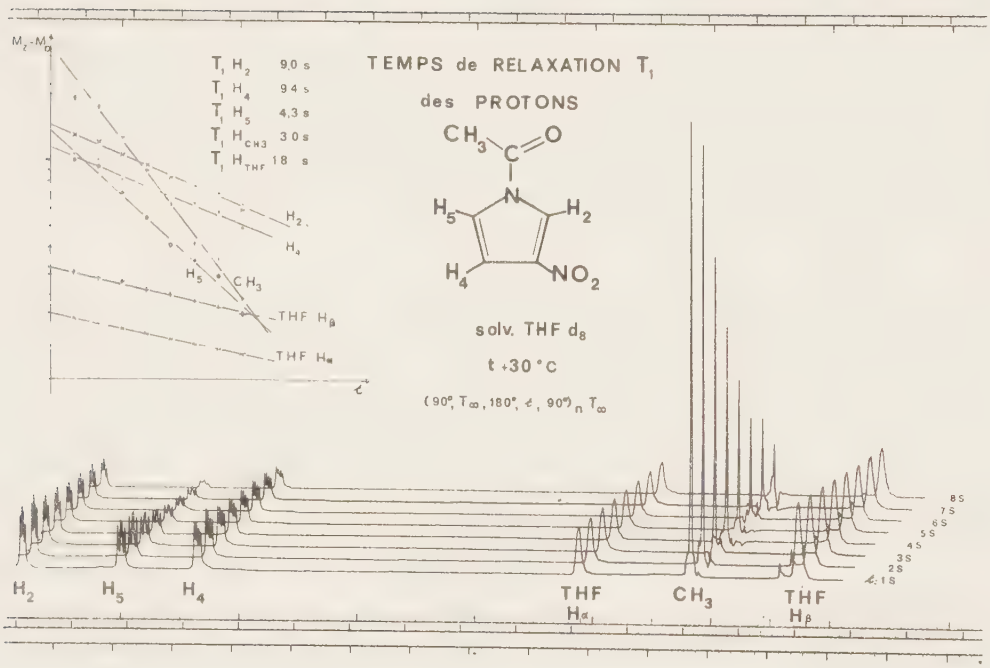


Figure 20 : Mesure du temps de relaxation longitudinale T_1 des protons du N-acétyl nitro-3 pyrrole .

c) Mesures des temps de relaxation

Afin de discuter des résultats de l'effet OVERHAUSER en fonction de la température, nous avons mesuré les temps de relaxation T_1 des protons du N-acétyl nitro-3 pyrrole à différentes températures. Les valeurs sont données dans le tableau XVII , ainsi que celles du temps de vie moyen τ de chaque conformère, calculé à partir de l'équation d'EYRING*:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{K\,T}{h}\, e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT} \qquad (94)$$

La figure 20 montre la présentation d'une mesure.

Temp. °C		H_2	H_5	H_4	CH_3	τ
+30		13.5	6.0	12.5	5.0	$7\ 10^{-6}$
+20		9.0	4.3	9.4	3.0	$1.4\ 10^{-6}$
-40		4.0	2.0	3.6	1.5	$2\ 10^{-3}$
-85	Maj	1.4	0.8	1.3	0.5	1.3
	min	1.2				
-100	Maj	0.94	0.54	0.94	0.30	7.5
	min	0.90				
-110	Maj	0.47	0.47	0.53	0.22	60
	min	0.58				

Tableau XVII : Temps de relaxation longitudinale T_1 des protons du N-acétyl nitro-3 pyrrole (en secondes) et temps de vie moyen τ (en secondes) des conformères, mesurés à différentes températures.

* *En supposant* $\Delta S^{\ddagger} = 0$.

DISCUSSION

Pour les deux amides IX et X , les mesures d'effet OVERHAUSER donnent sans ambiguïté l'attribution des conformères.

Dans la gamme de température +30°C , -100°C les pourcentages d'effet OVERHAUSER obtenus dans le cas du N-acétyl nitro-3 pyrrole, montrent que l'on passe sucessivement par les différents stades d'échange : rapide, moyen, lent. Pour justifier ce résultat, nous avons calculé le temps de vie moyen τ de chaque conformère, en utilisant la valeur moyenne $\Delta G_c^{\neq} = 10.7$ kcal/mole. Ce temps de vie est comparé à la valeur du temps de relaxation longitudinale T_1 du proton H_2 . A -85°C par exemple, τ (1.3s) et T_1 pour le proton H_2 ($T_{1\ H_2 min} = 1.2s$; $T_{1\ H_2 Maj} = 1.4s$) sont du même ordre de grandeur: le transfert d'aimantation est complet à cette température. Lorsque la température s'abaisse, τ augmente, les T_1 diminuent et l'on atteint l'échange lent vers -100°C ($\tau = 7s$; $T_{1\ H_2 min} = 0.90s$ et $T_{1\ H_2 Maj} = 0.94s$).

La variation des temps de relaxation dipôle-dipôle en fonction de la température, est beaucoup plus rapide que celle de l'effet OVERHAUSER, comme le montre la figure 21.

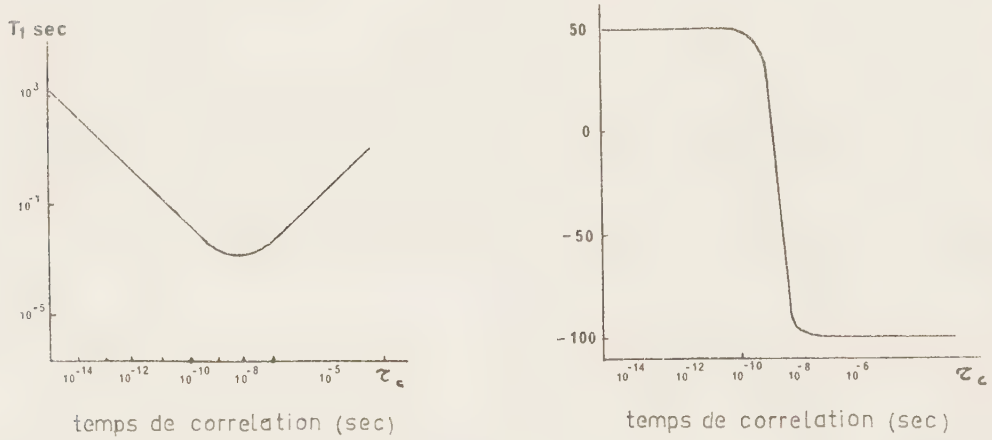


Figure 21 : Variation du temps de relaxation longitudinal dipôle- dipôle T_1 et de l'effet OVERHAUSER en fonction du temps de corrélation moyen τ_c de la molécule. La variation en fonction de τ_c est parallèle à la variation en fonction de la température.

En relation avec la variation importante du temps de corrélation τ_c de la molécule, les temps de relaxation longitudinale T_1 diminuent dans l'ensemble, d'un facteur 10 entre la température ordinaire et -90°C. (Tableau XVI) . Les différents accroissements OVERHAUSER par contre, restent sensiblement constants jusqu'à -90°C. Ce n'est qu'à partir de cette température que les valeurs diminuent, en accord avec l'augmentation importante du temps de corrélation de la molécule, lorsque l'on s'approche de la température de congélation de la solution. Néanmoins, malgré leur diminution en valeur absolue, les pourcentages restent significatifs.

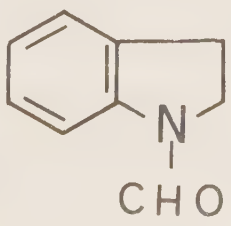
On pourrait s'attendre à ce que le temps de relaxation du proton H_2 , dans le conformère majoritaire, soit plus court que dans le conformère minoritaire, du fait de la relaxation intramoléculaire avec le CH_3 . C'est effectivement ce que l'on observe à -110°C . Mais la différence $T_{1\ H_2 min} - T_{1\ H_2 Maj} = 0.1s$ est faible et peu significative, étant donné les erreurs expérimentales importantes dans les mesures de temps de relaxation.

Pour cette raison, la détermination des temps de relaxation ne peut,dans ce cas, être utilisée comme critère d'attribution.

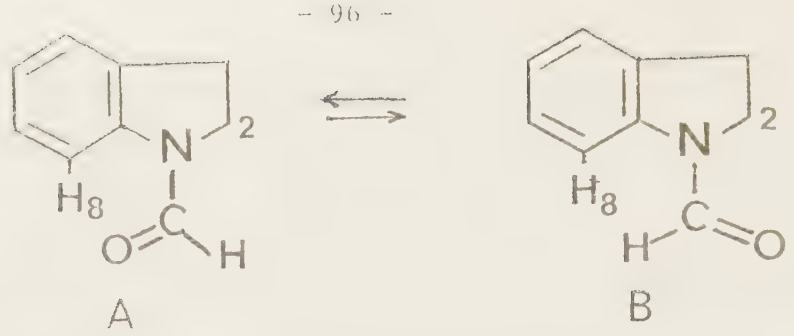
2°) Etude de la N-formyl indoline XI.

Le spectre du composé XI, en solution dans le toluène d8, est représenté dans la figure 22.

A température ordinaire (+30°C) , du fait de la valeur élevée du $\Delta G_c^{\neq}$ (18.8 kcal/mole) [14] , les deux rotamères A et B sont décoalescés et, dans le toluène d8, tous les signaux intéressant (H péri et CH_2-2) sont bien différenciés. Comme précédemment, les mesures d'effet OVERHAUSER doivent permettre de déterminer la structure des conformères A et B Celles-ci ont été effectuées à deux températures différentes +30°C et -20°C . Les résultats sont donnés dans le tableau XVIII.



N-formyl indoline XI.



A B

t °C	OBS. / IRR.	$(CHO)_A$	$(CHO)_B$	$(H_8)_A$	$(H_8)_B$
+30	$(CHO)_A$	—	-91%**	+12%	+ 7%
-20		—	0	0	0
+30	$(CHO)_B$	-100%	—	+ 5%	+ 7%
-20		0	—	0	+22%
+30	$(H_8)_A$	*	*	—	-75%
-20		*	*	—	0
+30	$(H_8)_B$	+15%	+30%	-80%	—
-20		0	+20%	0	—
+30	$(CH_2\text{-}2)_A$	+ 10%	0	0	0
-20		+ 23%	0	0	0
+30	$(CH_2\text{-}2)_B$	0	0	0	0
-20		0	0	0	0

* : *L'absence de valeur indique que les signaux observés sont trop proches des signaux irradiés pour qu'une mesure soit possible.*

** : *Une valeur négative indique une diminution du signal.*

Tableau XVIII : Résultats des mesures d'effet OVERHAUSER dans la N-formyl indoline XI à +30°C (τ = 5s) et à -20°C (τ = 43mn)

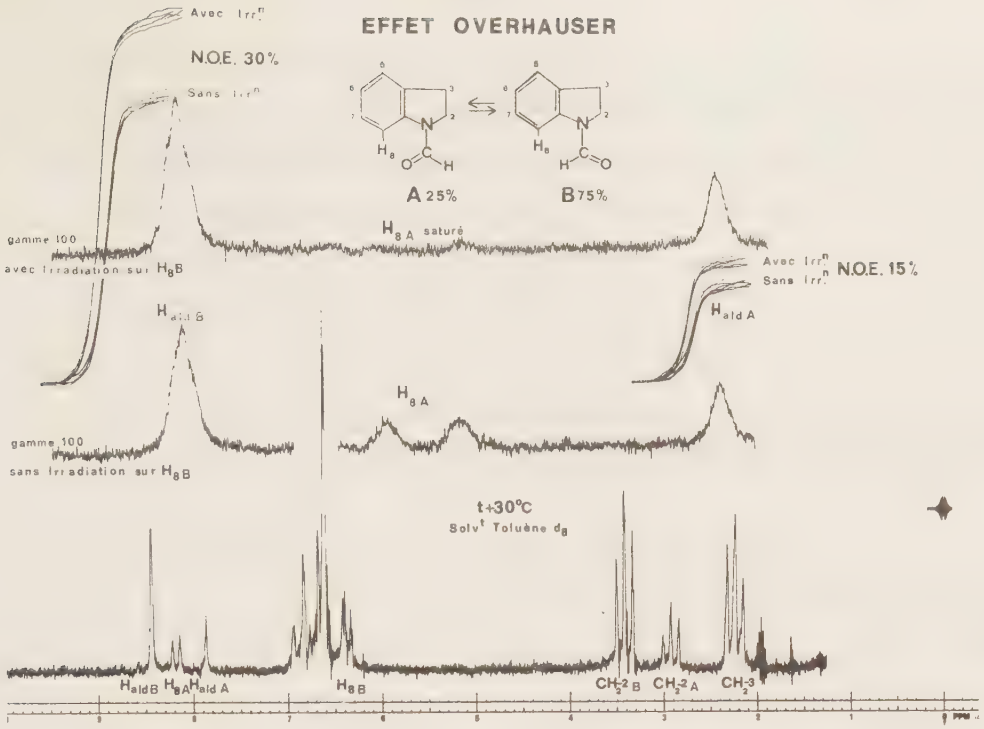


Figure 22 : Spectre à température ordinaire de la N-formyl indoline en solution dans le toluène d8. Effet OVERHAUSER obtenu par irradiation du proton $(H_8)_B$ *à 6.42ppm.*

Il ressort de l'ensemble de ces différentes mesures, que le système, bien que décoalescé à température ordinaire, reste en échange rapide "au sens de la relaxation" . On remarque en effet, qu'il existe un transfert d'aimantation entre les signaux des protons aldéhydiques des deux formes A et B : l'irradiation à 6.42ppm (signal du proton H_8 dans le conformère B) entraîne un accroissement OVERHAUSER de 30% sur le signal du proton aldéhydique de ce même conformère (δ = 8.47ppm). Cet accroissement se transmet partiellement au proton aldéhydique du conformère A (δ = 7.91ppm), dont la surface augmente de 15% . Il est normal, dans ces conditions, d'observer parallèlement un transfert de saturation [5] entre les signaux de H_8 dans les deux rotamères : lors de la saturation par irradiation prolongée de H_8 dans B (δ = 6.42ppm), la surface de H_8 dans A (δ = 8.22ppm) diminue de 80% . A partir de ce taux de saturation, on pourrait estimer le temps de relaxation T_1 du proton H_8 dans A connaissant le temps de vie τ de chacun des rotamères (calculable à partir de $\Delta G_c^{\neq}$) . A -20°C, l'échange conformationnel entre A et B est lent, comme le montre l'absence de transfert d'aimantation et de saturation. Les effets OVERHAUSER de 20% entre H_8 et CHO dans le rotamère B et de 23% entre CHO et CH_2-2 dans le rotamère A déterminent,de façon certaine, les structures de A et B .

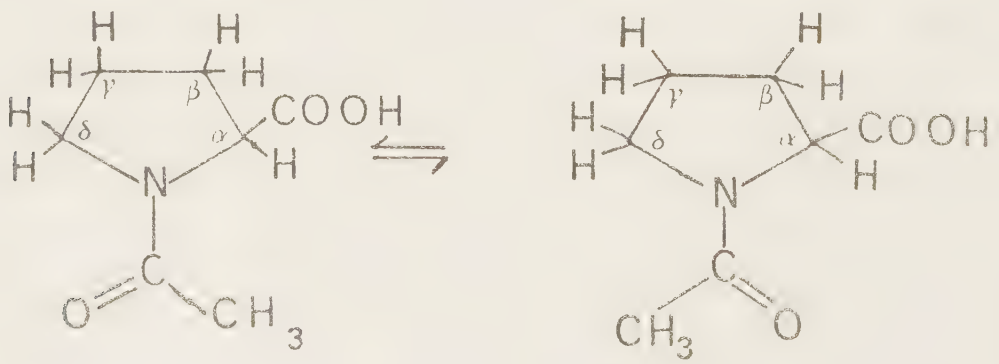
En conclusion, la N-formyl indoline est un exellent exemple de composé qui, bien que décoalescé, donne lieu au phénomène de transfert de saturation et d'aimantation. Ceci montre clairement, qu'un échange lent au sens du"déplacement chimique", n'est pas obligatoirement lent "au sens de la relaxation". Le cas est assez fréquent lorsque les protons ont une grande différence de déplacement chimique dans les deux formes en échange : $\Delta\nu_A^B$ est de 200Hz dans le toluène d8. Etant donné que $\Delta G_c^{\neq}$ et t_c sont élevés, les temps de relaxation T_1 restent longs devant τ, le temps de vie moyen des rotamères, et ce, même dans un domaine de température où $t << t_c$.

Dans l'utilisation de l'effet OVERHAUSER en analyse conformationnelle, il est donc indispensable de s'assurer de la zone d'échange (valeur de τ par rapport à T_1) dans laquelle s'effectue l'expérience.

3°) Etude de la N-acétyl proline XII .

Du fait de leur nature cyclique, la proline (L.Pro) et l'hydroxyproline (L.OH Pro) occupent une place particulièrement importante parmi les aminoacides biologiques . On les retrouve en effet, aussi bien dans le collagène, dans les peptides hormonaux que dans les transporteurs d'ions (gramicidine) .

L'isomérie cis ⇋ trans rencontrée dans les dérivés L.Pro et L.OH Pro a été longuement étudiée ces dernières années par R M N ^{15} ^{1}H et ^{13}C .



Cis A Trans B

N-acétyl proline XII.

Nous avons donc étudié comme précédemment, l'ester deutérométhylique de la N-acétyl L.Proline XII en utilisant l'effet OVERHAUSER afin d'établir sans ambiguïté la structure des conformères minoritaire et majoritaire.

a) Description du spectre .

Le spectre de l'ester deutérométhylique de la N-acétyl L.Proline dans l'acétone d6, à température ordinaire, est représenté dans la figure 23 .

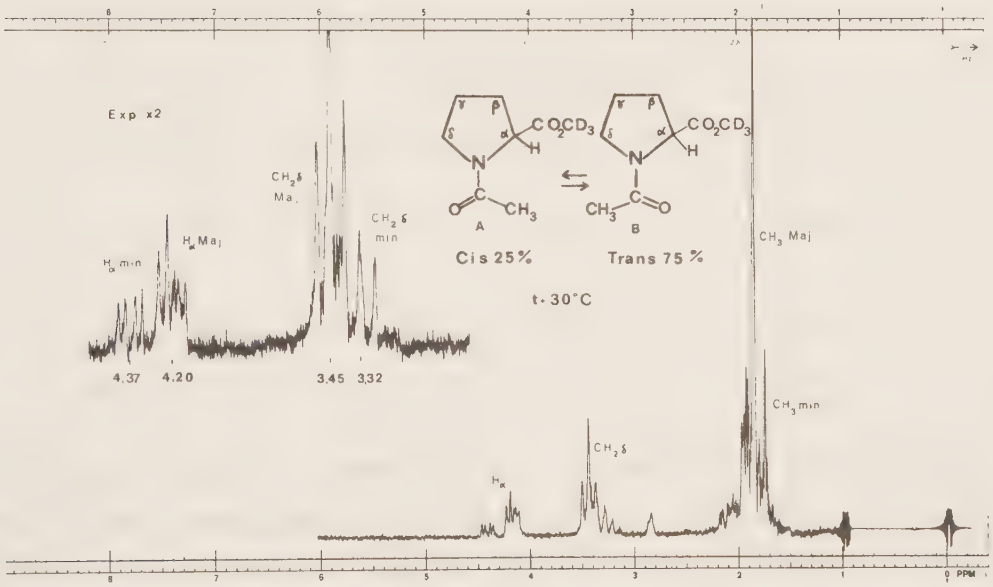


Figure 23 : Spectre de l'ester deutérométhylique de la N-acétyl L.Proline XII, en solution dans l'acétone d6, à température ordinaire.

b) Détermination des barrières de rotation, des temps de vie des conformères et des temps de relaxation.

Les températures de coalescence t_c et les enthalpies libres d'activation $\Delta G_c^{\ddagger}$ ont été déterminées dans deux solvants (D_2O et DMSO d6), par étude de la variation des largeurs de raie du méthyl majoritaire :

$$\Delta\nu 1/2 = f(t)$$

Dans D_2O , le passage à l'équilibre rapide s'effectue à une température supérieure à 100°C et la valeur de t_c a été extrapolée à partir de la courbe $\Delta\nu 1/2 = f(t)$. Les résultats sont reportés dans le tableau XIX.

solv.	$\Delta\nu CH_{3A}^{B}$	t_c	$\Delta G_c^{\ddagger}$
DMSO d6	6.5	85	19.2
D_2O	5.6	108	20.6

Tableau XIX : Différences de déplacement chimique $\Delta\nu CH_{3A}^{B}$ (en Hz), températures de coalescence t_c (en degré C), enthalpies libres d'activation $\Delta G_c^{\ddagger}$ (en kcal par mole), déterminés dans deux solvants pour la N-acétyl L.Proline.

Les temps de relaxation longitudinale T_1 des protons H_α dans les deux conformères, ont été mesurés à 220 MHz par la méthode d'inversion-retour, à trois températures. Les temps de vie moyens τ ont été calculés à partir de l'équation d'EYRING aux mêmes températures, en utilisant $\Delta G_c^{\ddagger}$ mesuré dans le DMSO, solvant proche de l'acétone (Tableau XX).

c) Mesures d'effet OVERHAUSER .

Les résultats des mesures d'effet OVERHAUSER, aux trois températures choisies précédemment, sont répertoriés dans le tableau XX . A chaque température, on a mesuré l'augmentation des signaux de H_α dans les deux formes A et B , obtenue par irradiation de chacun des méthyles. Comme nous l'avons déjà signalé, le pic du CH_3 majoritaire se superpose au massif des CH_2-β et γ . Nous avons utilisé la puissance minimum nécessaire pour saturer par irradiation le CH_3 . On ne peut toutefois pas exclure totalement une légère saturation du CH_2-β qui peut contribuer, mais pour une faible part, à l'augmentation OVERHAUSER mesurée sur les signaux de H_α .

Signal obs.	t°C	Signal irradié. CH_3 min.	CH_3 Maj.	τ	T_1
H_α min.	+30	17%	15%	18	18
"	+ 3	11%	6%	485	10
"	-20	14%	0%	$13\ 10^3$	7.5
H_α Maj.	+30	10%	12%	18	23
"	+ 3	0%	9%	485	15
"	-20	0%	7%	$13\ 10^3$	10

Tableau XX : Effet OVERHAUSER observé sur les signaux H_α par irradiation des signaux du CH_3 , temps de vie moyen τ des rotamères (en secondes) et temps de relaxation longitudinale T_1 du proton H_α (en secondes).

d) Etude des couplages lointains .

La figure 24 représente la région des $CH_2\beta$ et γ et des CH_3, étalée sur une gamme 100Hz . Les signaux des méthyles apparaissent couplés différemment dans chacun des rotamères : le CH_3 majoritaire est un doublet ($J \sim 0.35$ Hz), le CH_3 minoritaire est un triplet ($J \sim 0.40$ Hz).

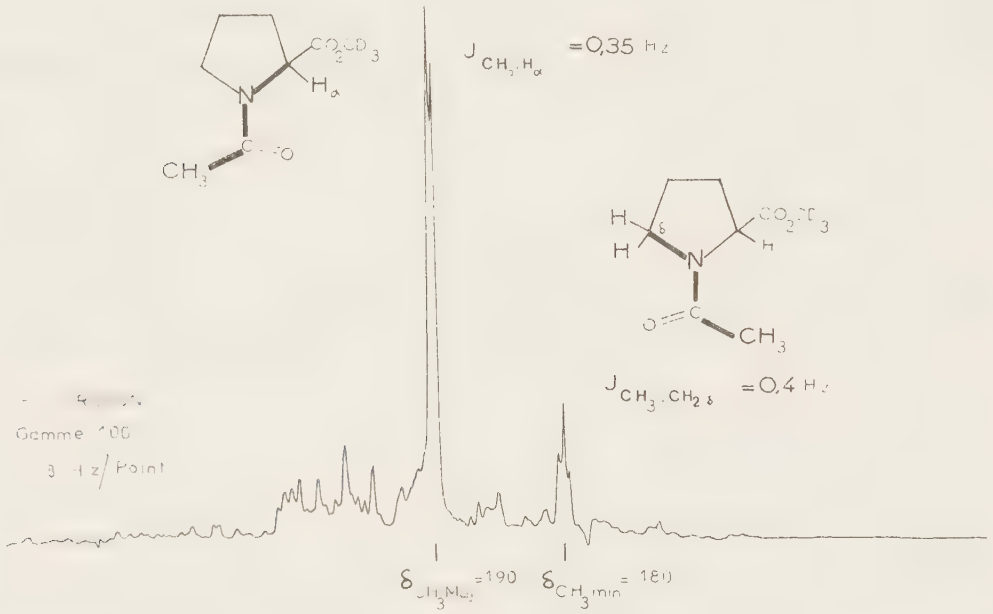


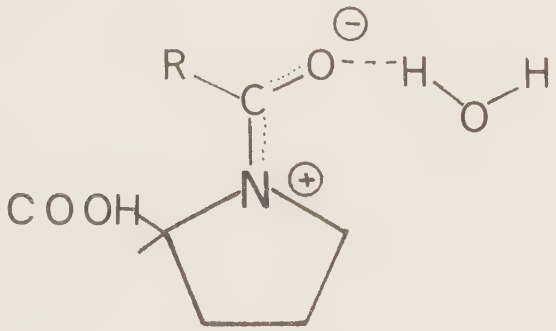
Figure 24 : Structure fine du CH_3 de l'acétyle dans les deux rotamères de la N-acétyl L.Proline .

DISCUSSION

La synthèse d'un ester deutérométhylique de la N-acétyl L.Proline a permis de supprimer le signal du OCH_3 , qui apparaissait dans la même région que H_α , mais son principal intérêt est de minimiser la relaxation intramoléculaire entre H_α et le proton (acide) ou le groupe de protons (ester) portés par le carbonyle. Dans ces conditions, le proton H_α est relaxé principalement, dans la conformation cis,par le groupement CH_3 de l'acétyle et le $CH_2\beta$, et, dans la conformation trans, par le $CH_2\beta$ uniquement. La relaxation de proton H_α est dominée par le terme d'interaction dipolaire qui varie avec la distance entre les protons concernés. En solution

diluée et dégazée, la relaxation intramoléculaire devient prépondérente et, si l'on admet, ce qui est légitime, que le temps de corrélation τ_c est identique dans les deux rotamères, on s'attend à une différence notable des T_1 de H_α dans les deux conformères et à la présence d'un effet OVERHAUSER entre CH_3 et H_α uniquement dans la structure cis. Comme nous l'avons montré précédemment, une telle étude exige la connaissance des zones d'échange dans lesquelles s'effectuent les mesures .

Celles-ci sont déterminées par application de la relation d'EYRING à partir des enthalpies libres d'activation $\Delta G_c^{\neq}$ mesurées à la température de coalescence t_c . On remarquera l'augmentation notable ($\sim$1 kcal/mole) de la barrière de rotation dans l'eau, en accord avec l'existence de liaisons hydrogène entre le solvant et le carbonyle amidique , ce qui accroît la délocalisation du doublet de l'azote cyclique et, par conséquent, le caractère π de la liaison $\bar{O}$-C=$\overset{+}{N}$.



Du fait de la ressemblance entre leur caractère polaire, la valeur $\Delta G_c^{\neq}$ déterminée dans le DMSO d6 a été utilisée pour interpréter les mesures de T_1 et N.O.E. effectuées dans l'acétone. Ce dernier solvant a un point d'ébullition beaucoup trop bas pour permettre d'accéder aux paramètres d'activation.

Comme on peut le constater dans le tableau XX, à température ordinaire, le temps de vie moyen τ est de l'ordre de T_1 des protons H_α dans les deux rotamères. Il existe donc un transfert d'aimantation pratiquement total et on mesure un accroissement de 17% et 15% sur H_α minoritaire. Dans les mêmes conditions, on obtient sur H_α Majoritaire respectivement 10% et 12% . On remarque cependant qu'à cette température H_α minoritaire possède un T_1 plus court (18s) que le T_1 du H_α Majoritaire (23s). Ceci semble indiquer une structure cis pour le rotamère minoritaire.

A -20°C , le temps de vie moyen τ est suffisamment grand devant le T_1 des H_α dans les deux rotamères pour permettre un effet OVERHAUSER sé-

lectif.Dans ces conditions, l'irradiation du CH_3 minoritaire conduit à une augmentation de 14% du signal de H_α minoritaire alors qu'elle laisse inchangé le pic de H_α majoritaire. L'augmentation inattendue de 7% observée sur H_α majoritaire, par irradiation du CH_3 majoritaire n'est pas due à un transfert d'aimantation, mais à la saturation des protons du CH_2-β de ce même rotamère qui se trouvent en partie recouverts par le signal du CH_3 majoritaire (figure 24).

Cet exemple illustre le résultat du calcul théorique (Cf §I, 3°,c) à savoir que c'est sur le signal H_α du rotamère dans lequel H_α et CH_3 sont proches, que se manifeste l'augmentation la plus importante, même si ce rotamère est minoritaire.

Les résultats obtenus prouvent de façon certaine que le rotamère minoritaire possède la structure cis, en accord avec les déterminations antérieures. Notons qu'à -20°C, les mesures de T_1 permettent également de conclure dans le même sens. En particulier le rapport $T_{1\ Maj}/T_{1\ min}$ augmente sensiblement quand la température s'abaisse, bien que les valeurs absolues aient diminué. Ainsi l'abaissement de la température conduit à une augmentation du temps de corrélation τ_c de la molécule se traduisant par une diminution rapide des T_1 dans les deux rotamères. La dépendance thermique aiguë des T_1 rend donc leur utilisation en analyse conformationnelle assez délicate. Par contre, une telle diminution des T_1 est favorable à l'accès au domaine d'échange lent ($\tau >> T_1$) et à l'apparition d'un effet OVERHAUSER sélectif.

*** *** ***

CONCLUSION

Les relations décrivant les rapports des accroissements OVERHAUSER dans les systèmes en échange ont été établies. Leur examen montre que pour des températures suffisamment inférieures à la température de coalescence, les augmentations relatives des signaux sont caractéristiques de la disposition relative des protons concernés.

Dans les cas les plus favorables, une seule mesure, à une température, suffit pour la détermination de structure. C'est en particulier le cas du bromo-4 formyl-2 furanne, étudié à -90°C et du N-acétyl pyrrole.

Par contre, dans des cas moins favorables, il est nécessaire de suivre l'évolution des pourcentages OVERHAUSER en fonction de la température, jusqu'à atteindre les conditions d'échange lent.

La mesure des temps de relaxation des protons prouve que le transfert d'aimantation se produit lorsque τ et T_1 sont du même ordre de grandeur. Connaissant deux des paramètres τ , T_1 , N.O.E. , on obtient, dans les situations les plus favorables, une estimation du troisième.

L'effet OVERHAUSER doit donc être considéré comme une méthode d'analyse structurale extrèmement sûre qui peut s'appliquer à de nombreuses études conformationnelles, en particulier de dérivés acylés.

BIBLIOGRAPHIE

1 - G.E. BACHERS, T. SCHAEFER, Chem. Rev., 71, 617 (1971).
R.A. BELL, J.K. SAUNDERS, Topics in Stereochemistry, Wiley Interscience, 7, 2 (1973).

2 - C. JAUREGUIBERRY, L. LACOMBE, B.P. ROQUES, Tetrahedron Letters 4181 (1973).

3 - J.K. SAUNDERS, R.A. BELL, Can. J. Chem., 48, 512 (1970).

4 - S. COMBRISSON, B.P. ROQUES, P. RIGNY, J.J. BASSELIER, Can. J. Chem., 49, 904 (1971).

5 - S. FORSEN, R.A. HOFFMAN, Acta. Chem. Scand., 17, 1787 (1963). J. Chem. Phys. 39, 2892 (1963). id., 45, 2049 (1966).

6 - C. RICHE, D.E.S. Sciences, PARIS (1969).

7 - S. COMBRISSON, F.W. WEHRLI, B.P. ROQUES, Résultats non publiés.

8 - B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, C. RICHE, C. PASCARD-BILLY, Tetrahédron, 26, 3555 (1970).

9 - S. MIZUSHIMA, "Structure of Molecules and Internal Rotation". Academic Press, New York, 1954.
J. DANIELSEN, Acta. Chem. Scand., 23, 2031, (1969).
B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, C. GARBEY-JAUREGUIBERRY, Résultats non publiés.
La N-acétyl hydroxy proline n'existe à l'état solide que dans la conformation cis. A l'équilibre, en solution dans D_2O à température ordinaire, le rotamère trans est nettement majoritaire (80%).

10 - K.I. DAHLQUIST, S. FORSEN, J. Phys. Chem., 69, 4062 (1965).

11 - W.E. STEWART, T.H. SIDDAL, Chem. Rev., 70, 517 (1970).

12 - S. COMBRISSON, B.P. ROQUES, Tetrahedron, (1976) Sous Presse.

13 - T. MATSUO, J. SHOSENJI, J.C.S., Chem. Comm., 501 (1969).
K. DAHLQUIST, S. FORSEN, J. Phys. Chem., 73, 4124 (1969).

14 - K. NAGARAJAN, H.D. NAIR, Tetrahedron, 23, 4493 (1967).

15 - O. OSTER, E. BREITMAIER, W. VOELTER, "NMR Spectroscopy of Nuclei other than Protons", Ed. T. AXENROD G. WEBB (1974) Wiley-Interscience, N.Y.
R. DESLAURIERS, I.C.P. SMITH, "Topics in ^{13}C NMR Spectroscopy" Vol. 2 ed G.C. LEVY, John-Wiley Interscience, N.Y. (1975)

Chapitre III

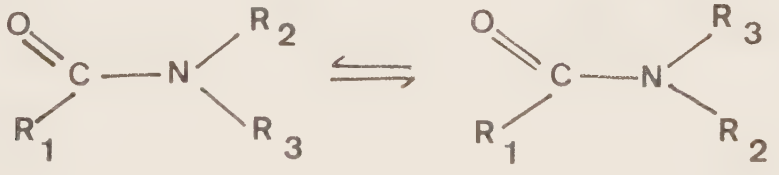
DISCUSSION DES DIFFERENTES METHODES D'ATTRIBUTION DE STRUCTURES

L'utilisation de l'effet OVERHAUSER dans les composés I à XII nous a permis d'obtenir avec certitude la structure des rotamères décoalescés de divers dérivés acylés aromatiques et de divers amides. A partir de ces déterminations sans ambiguïté, il nous est alors possible de discuter la validité des différents critères habituellement retenus dans l'analyse conformationnelle des composés précédents.

Dans une mise au point récente, LEWIN et FRUCHT [1] ont fait une critique comparative des différentes méthodes utilisées dans le cas des amides. Ces méthodes sont basées sur les considérations suivantes:

- Effet de champ du carbonyle.

Celui-ci est considéré comme responsable de la différence de déplacement chimique des protons de l'un des substituants, R_2 par exemple, entre la position SYN par rapport au carbonyle (A) et la position ANTI (B).



A B

R_2 SYN / C=O R_2 ANTI / C=O

- Constantes de couplage.

Dans les amides secondaires et tertiaires on observe souvent que le couplage TRANS (J_{R1R2} dans A) est supérieur au couplage CIS (J_{R1R2} dans B).

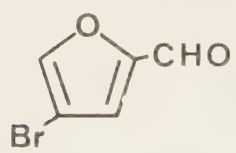
- Effet de solvant.

L'addition progressive d'un solvant aromatique à une solution d'amide dans un solvant inerte provoque un blindage plus marqué pour le substituant ANTI par rapport à l'oxygène (R_3 dans A) que pour le substituant SYN (R_2 dans A).

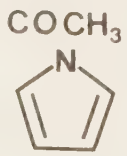
D'autres effets peuvent encore être utilisés, comme ceux résultants de la complexation du carbonyle de l'amide par un cation Ni^{+2}, un proton H^{+} [3], un complexe du Bore [4] ou des lanthanides [5].

Nous allons , dans ce dernier chapitre, faire un étude comparative de certaines de ces techniques (effet de champ du carbonyle, constantes de couplage, effets de solvant). Les méthodes basées sur la complexation du carbonyle ne seront pas envisagées. Nous discuterons, par contre, en détail la possibilité d'utiliser les mesures de temps de relaxation longitudinale des protons. Enfin, grâce à une étude complète des différents composés en R M N ^{13}C, nous envisagerons l'utilisation des valeurs de déplacement chimique des carbones dans chacun des rotamères décoalescés, comme critère d'attribution.

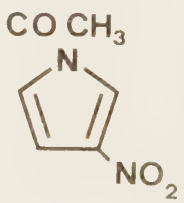
Les molécules modèles choisies pour ces comparaisons sont les composés VIII à XII ainsi que quelques composés voisins.



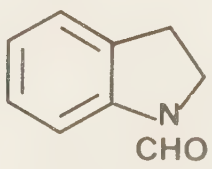
VIII



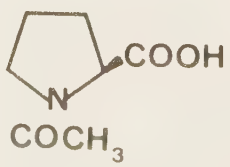
IX



X



XI



XII

I - EFFETS DE CHAMP DU CARBONYLE.

1°) Les règles en vigueur.

De nombreuses attributions de structure sont faites en considérant les effets de champ du carbonyle (anisotropie magnétique, effet de champ électrostatique, effet stérique) comme responsables de la différence de déplacement chimique d'un groupement donné entre les positions SYN et ANTI par rapport au carbonyle. Dans un dérivé aromatique ou hétéroaromatique, ces deux situations se rencontrent par exemple pour un substituant en ortho du reste acyle (rotamères A et B).

A B

R SYN / C=O R ANTI / C=O

Il en est de même pour les amides, où un groupement donné, R_2 par exemple est successivement SYN puis ANTI par rapport au carbonyle.

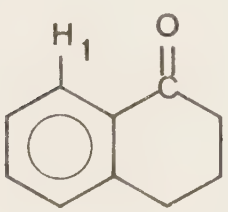
La différence $\Delta\nu_{Ri} = \delta R_i^{syn} - \delta R_i^{anti}$ peut être calculée au moyen d'expressions classiques, basées sur les équations de MAC CONNELL et BUCKINGHAM[6]. L'utilisation de cette méthode requiert la connaissance de certains paramètres:susceptibilités magnétiques principales,origine des dipôles magnétique et électrique décrivant le carbonyle, moment électrique du dipôle. Des jeux de paramètres ont ainsi été déterminés à partir de valeurs expérimen-

tales. Toutefois , les différents "modèles" [7,8,9,10,11] d'anisotropie du carbonyle obtenus, ne s'appliquent qu'au petit nombre de familles de composés pour lesquelles ils ont été conçus.

La transposition de ces modèles aux autres familles peut conduire à des attributions erronées.

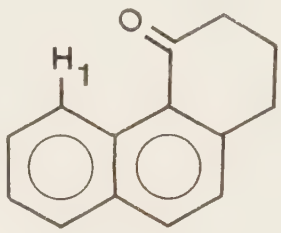
Par ailleurs, une des règles empiriques souvent utilisée est la suivante: " le substituant proche de l'oxygène du carbonyle est le plus déblindé ". On constate en effet, dans certains composés[8] tels que *1* , *2* , *3* , que le proton H_1 situé dans le plan du carbonyle, à proximité immédiate de l'atome d'oxygène, subit un fort déblindage : 0.57 ppm , 1.27 ppm , 1.05 ppm respectivement dans *1* , *2* , *3* .

0.57



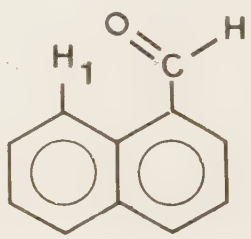
1

1.27



2

1.05



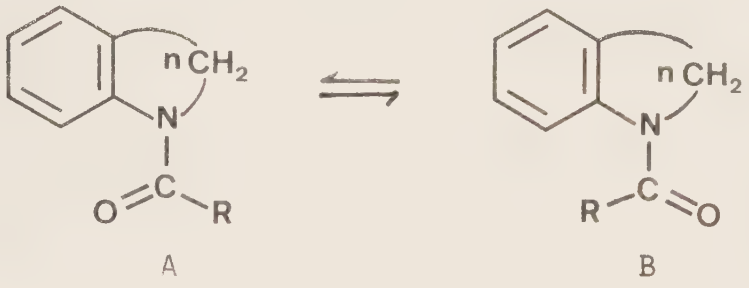
3

Par contre, l'extension de cette règle à la position SYN par rapport au carbonyle dans les dérivés acylés aromatiques et dans les amides, a conduit à de nombreuses erreurs [12,13,14].

Nous allons donc, connaissant la structure des rotamères des composés I à XII grâce aux mesures d'effet OVERHAUSER, essayer de relier les déplacements chimiques observés à l'effet de champ du carbonyle.

2°) Résultats.

L'analyse conformationnelle des dérivés I à XII a été traitée dans les chapitres précédents. Nous avons étudié, de plus, dans ce chapitre, des composés voisins de la N-formyl indoline XI : la N-acétyl indoline XIII , les N-formyl et N-acétyl tétrahydroquinoléines XIV et XV (figure 25) .



n = 2

XI R = H N-formyl indoline
XIII R = CH_3 N-acétyl indoline

n = 3

XIV R = H N-formyl tétrahydroquinoléine
XV R = CH_3 N-acétyl tétrahydroquinoléine

Figure 25 : Equilibre conformationnel des N-acyl indolines et N-acyl tétrahydroquinoléines.

Ces composés sont des modèles intéressants à de nombreux points de vue : ce sont des amides α - β insaturés, d'un type intermédiaire entre les N-acétyl pyrroles précédemment étudiés et les amides alicycliques

tels que la N-acétyl proline. Leur structure spatiale étant peu flexible, ils se prêtent bien à un examen des effets de champ du carbonyle en ^{1}H et des effets stériques en ^{13}C , tant sur le CH_2-2 , en ortho de l'azote que sur le proton aromatique.

Ils présentent tous le phénomène de rotation restreinte autour de la liaison N-CO . La barrière énergétique à franchir, pour passer du rotamère A au rotamère B , est en effet assez élevée.

L'étude que nous avons faite à température variable , a permis de mesurer les $\Delta G_c^{\ddagger}$ des composés XIII , XIV , et XV . La mesure de plusieurs températures de coalescence pour les différents signaux, confère une précision satisfaisante à la valeur moyenne des $\Delta G_c^{\ddagger}$ (environ 0.1 kcal/mole). (Tableau XXII page 125) .

L'analyse complète des spectres de ces composés est donnée dans le tableau XXII (page125) . Les déplacements chimiques des protons en SYN et en ANTI par rapport au carbonyle, ainsi que les glissements chimiques $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ sont donnés dans le tableau XXI .

Rappelons toutefois, que certains de ces dérivés avaient déjà fait l'objet d'études en R M N du proton [13,14,15] .

Les structures A et B ayant été déterminées dans le cas de XI à l'aide des mesures d'effet OVERHAUSER , nous avons, par analogie des déplacements chimiques, attribué les signaux des deux rotamères dans les composés XIII , XIV , XV . En particulier, nous avons attribué le signal du proton aromatique péri le plus déblindé (H_8 dans XI et XIII , H_9 dans XIV et XV) au conformère A .

3°) Discussion.

S'il existait un modèle général d'effet de champ du carbonyle permettant des attributions sans ambiguïté, les valeurs $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ du tableau XXI devraient toutes avoir le même signe*. Or les valeurs figurant dans ce

**On peut s'en persuader par un calcul simple à partir des jeux de paramètres de MARTIN [11], AP SIMON [7] ou POPLE [16] et des géométries approximatives des composés étudiés.*

tableau prouvent qu'il n'en est rien: d'une part les valeurs absolues des glissements chimiques $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ varient dans de fortes proportions (de 0 à 1 ppm) et d'autre part, les différences $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ changent de signe, même pour des composés très voisins (par exemple pour H_2 dans le N-acétyl pyrrole et le N-acétyl, nitro-3 pyrrole) .

Les principales raisons qui peuvent expliquer ces variations sont, à notre avis, les suivantes:

- Les caractéristiques magnétiques et électriques des carbonyles changent, selon que le carbonyle est engagé dans une conjugaison avec un cycle aromatique (dérivés aromatiques acylés) , avec un atome d'azote (amides) ou avec les deux (amides hétéroaromatiques) . Il n'est donc pas étonnant qu'il soit impossible de généraliser en une règle unique les effets de champ de groupements carbonyles possédant des caractéristiques aussi différentes.

- Il est évident que le solvant utilisé joue un rôle important: dans le N-acétyl pyrrole par exemple, $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ pour H_2 est de +0.29 ppm dans le CD_2Cl_2 et de -0.03 ppm dans le T H F d8 .On ne devrait donc discuter des effets de champ du carbonyle que dans un solvant donné, le plus inerte possible (cyclohexane, CCl_4) et en considérant les déplacements chimiques obtenus pour des solutions infiniment diluées afin de minimiser les interactions soluté-soluté. Malheureusement, étant donné que les barrières de rotation dans les composés acylés sont parfois faibles, l'observation des rotamères décoalescés ne peut se faire qu'à basse température, ce qui , avec les problèmes de solubilité, limite considérablement le choix du solvant.Il est étonnant que bien peu d'auteurs se soient souciés de l'influence du solvant dans les déterminations de structures: NISHIHARA et Coll.[17] ont pourtant montré récemment que le signe du glissement chimique $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ pour le proton H_α de la N-acétyl proline change, selon que le solvant utilisé est le $CDCl_3$ ou le DMSO .

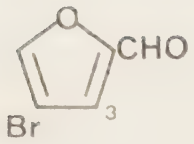
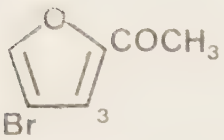
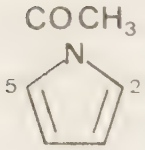
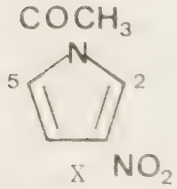
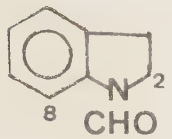
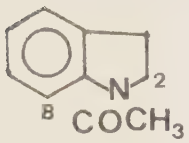
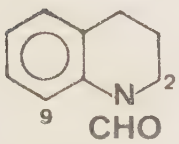
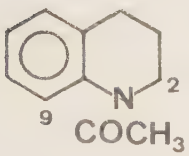
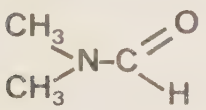
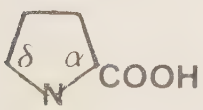
Composé	t°C	Proton	SYN / C=O	ANTI / C=O	$\Delta\delta^{anti}_{syn}$ *	Solvant
 VIII	-90	H_3	7.59	7.70	- 0.11	THF d8
	-110	H_3	7.47	7.77	- 0.30	THF d8
	-120	H_3	7.52	7.70	- 0.18	CD_3OCD_3
 IX	-80	H_2(ou H_5)	7.41	7.12	+ 0.29	CD_2Cl_2
		H_2(ou H_5)	7.32**	7.35**	- 0.03	THF d8
 X	-100	H_2	8.49	8.63	- 0.14	THF d8
		H_5	7.58	7.64	- 0.06	THF d8

Tableau XXI : Déplacements chimiques des protons en SYN et en ANTI par rapport au carbonyle (en ppm par rapport au TMS en référence interne) et glissements chimiques internes $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ (en ppm).

* $\Delta\delta^{anti}_{syn} = \delta$ syn $- \delta$ anti

** Si l'attribution est inversée, la différence $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ a le signe +.

Composé	t°C	Proton	SYN / C=O	ANTI / C=O	$\Delta\delta^{anti}_{syn}$	Solvant
 XI	+30	CH_2-2	3.97	4.16	- 0.19	CD_3COCD_3
		H_8	8.00	7.35	+ 0.65	CD_3COCD_3
 XIII	+30	CH_2-2	4.10	4.10	0	CD_3COCD_3
		H_8	8.15	7.35	+ 0.80	CD_3COCD_3
 XIV	+30	CH_2-2	3.74	3.74	0	CD_3COCD_3
		H_9	8.35	7.30	+ 1.05	CD_3COCD_3
 XV	-45	CH_2-2	3.75	3.85	- 0.10	CD_3COCD_3
		H_9	7.88	7.18	+ 0.70	CD_3COCD_3
 ★	+30	CH_3	2.86	2.98	- 0.12	$CDCl_3$
 XII	+30	H_α	4.20	4.37	- 0.17	CD_3COCD_3
		CH_2-δ	3.32	3.45	- 0.13	CD_3COCD_3

★ Valeurs provenant de la référence [8] .

Tableau XXI : Suite.

- Enfin, dans les dérivés aromatiques acylés, les effets électroniques se superposent aux effets de champ. Or le degré de conjugaison du carbonyle n'étant pas nécessairement le même dans les deux rotamères, les densités de charges des protons et des carbones peuvent être également différentes dans les deux formes *. Selon les cas il peut y avoir addition ou compensation des effets de champ et de densité electronique. Dans le N-acétyl nitro-3 pyrrole par exemple, $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ est de - 0.14 ppm pour le proton H_2 et de - 0.06 ppm pour le proton H_5. Ces deux protons occupant des positions symétriques par rapport au reste acyle, nous pensons que l'origine de cette différence est plutôt d'ordre électronique. L'étude en carbone 13 apportera une confirmation à cette hypothèse.

** Une indication de l'existence d'une différence de densité électronique sur les protons de chaque rotamère, est la décoalescence du proton H_5 de l'acétyl-2, bromo-4 furanne. A - 110°C en effet, tous les signaux de ce composé (CH_3 , H_3 , H_5) ont des déplacements distincts (figure 26) . Or la différence de déplacement chimique pour le proton H_5 dans chacune des deux formes A et B ne peut être due à un effet de champ du carbonyle, la distance C=O , H_5 étant beaucoup trop grande. En résonance du carbone 13 où les effets d'anisotropie sont négligeables, on retrouve le même phénomène (Cf. §III, 1°) .*

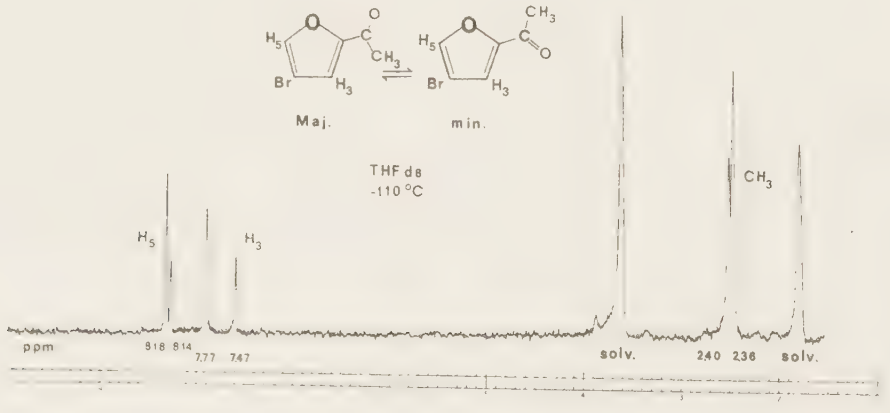


Figure 26 : Spectre de l'acétyl-2, bromo-4 furanne, en solution dans le THF d8, à - 110°C. (HMDS référence interne)

- Dans les dérivés étudiés, seuls les protons "péri" (H_8 dans XI et XIII , H_9 dans XIV et XV) semblent très déblindés, de façon constante, en accord avec les résultats cités en introduction de ce chapitre (structures *2 et 3*).

En conclusion, il semble que les attributions, basées uniquement sur l'effet de champ du carbonyle déduit de l'un des modèles classiques décrit dans la littérature, sont sujettes à caution.

* * *

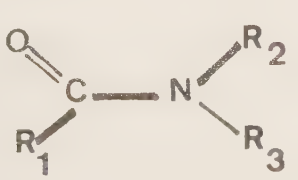
II - COUPLAGES , EFFETS DE SOLVANT , TEMPS DE RELAXATION .

1°) Couplages.

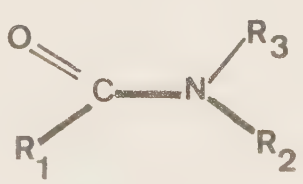
Nous avons récemment montré l'existence d'une stéréospécificité des couplages à 4 et 5 liaisons dans les composés hétéroaromatiques acylés [18,19] et ceci peut donc être utilisé comme critère d'attribution, chaque fois que ces couplages sont observés. C'est en particulier le cas des dérivés où le reste acyle est un groupement aldéhyde (Cf.figure 14 chapitre II § II).

De tels couplages stéréospécifiques existent également dans les amides[1,20,21] La constante de couplage TRANS (entre les substituants R_1 et R_2 dans A) est en général supérieure à la constante de couplage CIS (entre R_1 et R_2 dans B).

Nous avons effectivement observé dans la N-acétyl L.Proline (Cf.figure 24 chapitre II § III), que les signaux du méthyle avaient une structure fine différente: Dans le rotamère majoritaire, le méthyle est un doublet ($J_{CH_3,H\alpha}$ = 0.35 Hz) par couplage avec le proton H_α. Dans le rotamère minoritaire par contre, le méthyle est un triplet ($J_{CH3,CH2}$ = 0.40 Hz) par couplage avec le CH_2-δ . Dans cet exemple, les attributions basées sur les constantes de couplage sont bien en accord avec les résultats des mesures d'effet OVERHAUSER.



A



B

$$J_{TRANS} > J_{CIS}$$

Malheureusement STEWART et SIDDALL[22] ont relevé des exceptions à cette règle et, par ailleurs, l'observation des couplages n'est possible que pour des structures simples. En particulier, pour des restes R_1 complexes, la structure fine n'est plus visible.

Ces deux raisons limitent l'utilisation des constantes de couplage comme critère d'attribution à un petit nombre de cas.

2°) Effets de solvant.

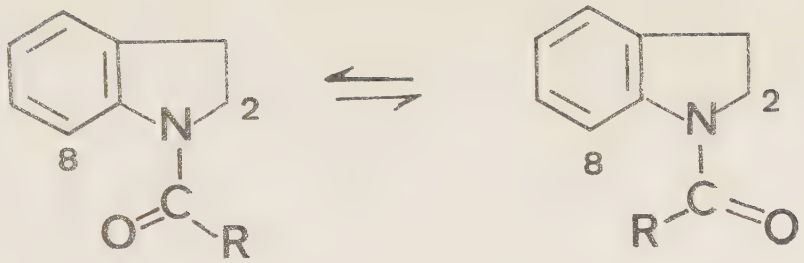
Nous n'avons étudié les effets de solvant que sur les dérivés de l'indoline et de la tétrahydroquinoléine XI , XIII , XIV , XV .

L'effet de solvant se mesure en comparant le déplacement chimique d'un proton (ou groupe de protons) d'un rotamère donné dans deux solvants dont l'un est aromatique et l'autre généralement considéré comme inerte (CCl_4 , $CDCl_3$)[1].

Nous avons choisi l'acétone et le toluène. La nécessité d'enregistrer certains spectres à basse température exclut l'emploi du benzène. D'autre part, $CDCl_3$ et CCl_4 ont été éliminés pour des raisons de solubilité des produits à basse température. Nous avons donc été contraints d'utiliser l'acétone, solvant qui a l'inconvénient de provoquer des déplacements à champ faible, dûs à l'existence d'un effet de champ de réaction [23].

- On peut tout d'abord remarquer, qu'il existe une grande différence de déplacement chimique du CH_2-2 entre les deux rotamères, lorsque le solvant est le toluène (tableau XXIII) : pour le composé XI , $\Delta\delta^B_A$ est de 0.19 ppm dans l'acétone et de 0.49 ppm dans le toluène. Pour le composé XIII , $\Delta\delta^B_A$ est nul dans l'acétone et vaut 0.88 ppm dans le toluène!

- D'autre part, dans les quatre composés, tous les protons sauf $H_{péri}$ (H_8 dans XI et XIII , H_9 dans XIV et XV) résonent à champ plus fort dans le toluène que dans l'acétone. Mais l'effet de blindage le plus marqué est observé pour le CH_2-2 de la forme A (en ANTI par rapport au carbonyle) . Dans XI par exemple (tableau XXIII), l'effet de



A ⇌ B

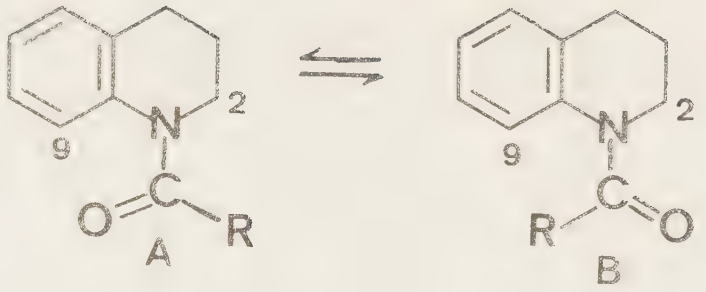
XI R = H $\Delta G_c^{\neq}$ = 18.8 Kcal/mole.

XIII R = CH_3 $\Delta G_c^{\neq}$ = 15.2 Kcal/mole.

Comp.	t°C	Solvant	R = H (ou CH_3) A	R = H (ou CH_3) B	CH_2-2 A	CH_2-2 B	CH_2-3 A	CH_2-3 B	CH_2-4 A	CH_2-4 B	H_8 (ou H_9) A	H_8 (ou H_9) B	% A
XI	+ 30	Tol.	8.01	8.57	3.07	3.56	2.38	2.37	-	-	8.32	6.52	25%
	- 20	Tol.	7.93	8.53	2.87	3.47	2.23	2.23	-	-	8.40	6.41	
	+ 30	Acét.	8.50	9.00	4.16	3.97	3.16	3.13	-	-	8.00	7.35	25%
XIII	+ 30	Tol.	1.70		3.06		2.52		-		8.48	7.00	
	- 3	Tol.	1.63	1.94	2.90	3.78	2.40	2.40	-	-	8.51	7.00	95%
	+ 30	Acét.	2.15		4.10		3.15		-		8.14	i	
	- 20	Acét.	2.16	2.36	4.10	4.10	3.16	3.16	-	-	8.15	7.35	98%

i : Cette valeur n'a pu être déterminée.

Tableau XXII : Déplacements chimiques (ppm) des protons des composés XI , XIII , XIV , XV (Référence TMS) .



XIV R = H $\Delta G_c^{\ddagger}$ = 16.5 Kcal/mole,

XV R = CH_3 $\Delta G_c^{\ddagger}$ = 12.9 Kcal/mole

Comp.	t°C	Solvant	R = H (ou CH_3) A	R = H (ou CH_3) B	CH_2-2 A	CH_2-2 B	CH_2-3 A	CH_2-3 B	CH_2-4 A	CH_2-4 B	H_8 (ou H_9) A	H_8 (ou H_9) B	% A
XIV	+ 30	Tol	8.08	8.70	2.90	3.58	2.30	2.30	1.40	1.40	8.90	6.70	10%
	+ 30	Acét.	8.35	8.81	3.74	3.74	2.81	2.81	1.90	1.90	8.35	7.30	10%
XV	+ 30	Tol.	1.95		3.60		2.34		1.50		7.15		
	- 45	Tol.	1.80	2.00	2.80	3.70	2.20	2.20	1.35	1.35	8.50	6.70	9%
	+ 30	Acét.	2.17		3.80		2.77		1.90		7.50		
	- 45	Acét.	2.30	2.20	3.85	3.75	2.80	2.75	1.90	1.90	7.88	7.18	15%

Tableau XXII : Suite.

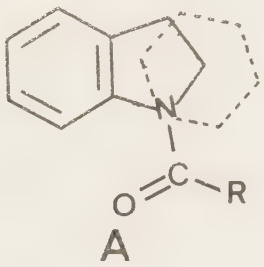
solvant est de 1.09 ppm sur le CH_2-2 dans A et de 0.41 ppm sur le CH_2-2 dans B .

Composé	Solvant	δ^{A}_{CH2-2}	δ^{B}_{CH2-2}	$\Delta\delta^{B}_{A}$	$\delta^{A}_{H\ péri}$	$\delta^{B}_{H\ péri}$	$\Delta\delta^{B}_{A}$
XI	Acét.	4.16	3.97	+ 0.19	8.00	7.35	+ 0.65
	Tol.	3.07	3.56	- 0.49	8.32	6.52	+ 1.80
Effet de solvant		+ 1.09	+ 0.41		- 0.32	+ 0.83	
XIII	Acét.	4.10	4.10	0	8.15	7.35	+ 0.8
	Tol.	2.90	3.78	- 0.88	8.51	7.00	+ 1.51
Effet de solvant		+ 1.20	+ 0.32		- 0.36	+ 0.35	

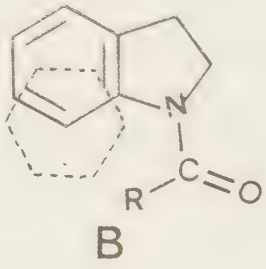
Tableau XXIII : Effet de solvant sur le CH_2-2 et $H_{péri}$ dans les composés XI et XIII .

Le proton péri, lui, subit un effet de solvant contraire dans les deux formes A et B : dans A , le proton péri est plus déblindé dans le toluène que dans l'acétone. Dans B , c'est le contraire qui est observé.

Ces résultats sont tout à fait en accord avec la structure d'un complexe de collision soluté-solvant dans lequel le plan du cycle aromatique du solvant est parallèle à la liaison amide et éloigné du centre électronégatif situé au niveau de l'atome d'oxygène [1,12].



A



B

Une telle structure explique le fort déblindage du CH_2-2 dans A et du proton péri dans B .

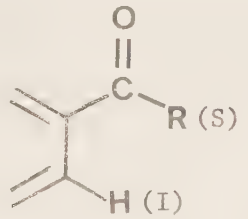
Il est difficile de donner une explication satisfaisante du déblindage du proton péri dans A . Celle-ci demanderait en effet, une connaissance plus précise de la géométrie du complexe et d'autre part, l'effet de solvant observé est ici compliqué par " l'absence d'inertie" de l'acétone. Il est cependant vraisemblable que ce proton est situé dans une zone de déblindage de la molécule de solvant.

En conclusion, les effets de solvant donnent, dans ces quatre composés, des résultats en accord avec les mesures d'effet OVERHAUSER. Toutefois, comme l'ont indiqué LEWIN et FRUCHT[1] , les effets de solvant ne sont cohérents et interprétables que dans le cas d'amides secondaires ou tertiaires ne possédant pas de substituant trop volumineux. D'autre part, dans le cas des molécules polyfonctionnelles la structure des complexes de collision est beaucoup plus difficile à prévoir.

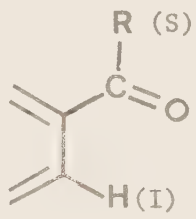
3°) Utilisation des temps de relaxation longitudinale des protons.

L'effet OVERHAUSER reflétant une relaxation dipôle-dipôle mutuelle entre deux protons I et S , on pourrait espérer mettre en évidence cette interaction, en mesurant directement le temps de relaxation longitudinale T_1 des protons.

Ainsi, dans deux structures telles que A et B , le T_1 du proton I par exemple, serait un critère d'attribution, si T_{1I} dans A était systématiquement plus faible que T_{1I} dans B .



A



B

Cette propriété est vraie si l'on considère le temps de relaxation dipôle-dipôle T_{IS} intramoléculaire uniquement.

Une méthode couramment utilisée dans la mesure des temps de relaxation est la méthode d'inversion - retour (Cf. partie expérimentale) . Or ce que l'on mesure par cette méthode, est le temps de relaxation longitudinale total T_{II} , dont l'expression est donnée dans l' équation suivante (Cf. chapitre I § II 3°)

$$\frac{1}{T_{II}} = \sum_S \frac{2}{T_{IS}} + \frac{1}{T_I^*}$$

Le terme $\frac{1}{T_I^*}$ comprend la relaxation due aux interactions intermoléculaires et d'éventuels autres mécanismes de relaxation.

Afin de pouvoir calculer ce terme, il est nécessaire de mesurer sélectivement chacun des termes de la somme $\sum_S \frac{2}{T_{IS}}$. Dans la plupart des cas, en effet, plusieurs protons S relaxent le proton I . Ces mesures sont possibles mais nécessitent l'emploi d'autres méthodes de mesure que la méthode inversion - retour et demandent une modification des spectromètres standards. C'est de cette manière que BROWNSTEIN et BISTROV [29], FREEMAN et HILL [27] ont pu mesurer les différentes contributions aux vitesses de relaxation des protons de la diméthylformamide et du glycopyranose. Ils en déduisent des informations très précises quant à la structure des molécules étudiées et vérifient que dans le cas de ces molécules, le seul mécanisme à envisager pour les protons est le mécanisme dipolaire.

Dans la plupart des cas cependant, même des mesures sélectives ne peuvent être un critère d'attribution des rotamères A et B . En effet, les termes $\frac{1}{T_{IS}}$ ont pour expression (Cf. chapitre I § II 3°):

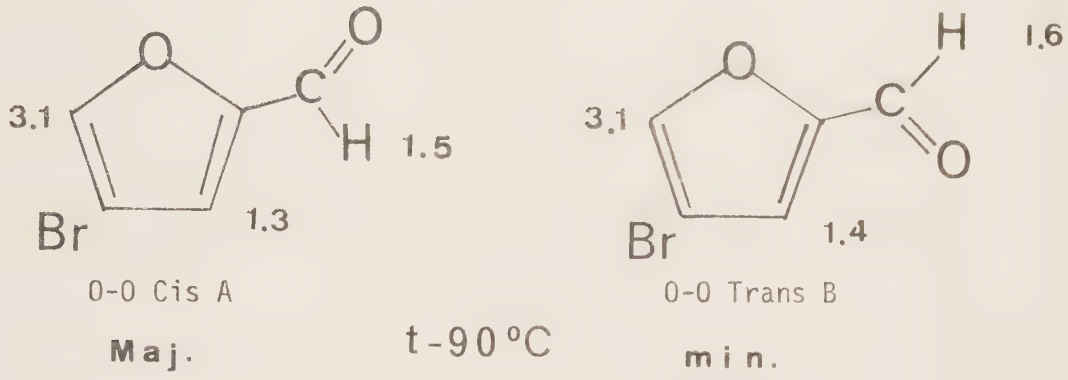
$$\frac{1}{T_{IS}} = \frac{1}{2} \gamma_H^4 \hbar^2 \tau_c(IS) r_{IS}^{-6}$$

Or dans les deux rotamères A et B , non seulement la distance r_{IS} varie, mais également $\tau_c(IS)$. Cela tient au fait que dans une petite molécule, il est difficile de définir un temps de corrélation global: des axes de rotation privilégiés existent qui peuvent être différents dans les deux

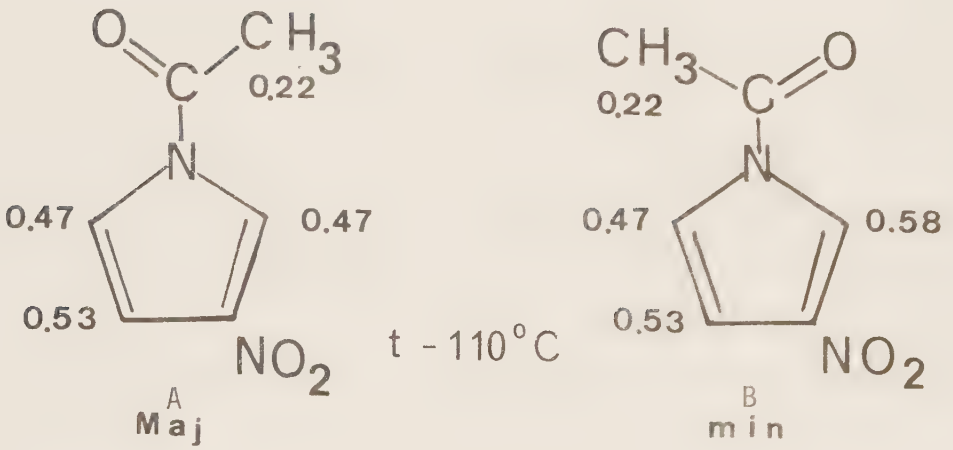
Nous avons mesuré le temps de relaxation longitudinale T_{II} total dans les cas simples des composés VIII : formyl-2, bromo-4 furanne et X : N-acétyl nitro-3 pyrrole (Cf. p 80 et 93 respectivement), où I n'est relaxé que par un seul proton S^*. En supposant le terme T_I^* négligeable, on pouvait espérer que les valeurs de T_{II} seraient caractéristiques des struc-

Les valeurs des temps de relaxation (en secondes) des protons des composés VIII , X , XII , dans chaque rotamère, figurent sur les schémas ci-dessous.

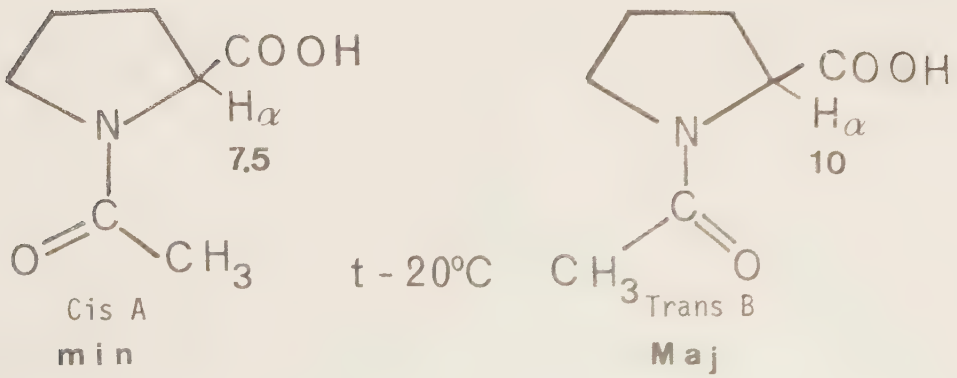
VIII



X



XII



Les résultats obtenus montrent que :

- Pour le composé VIII , à - 90°C , $T_{1\ H3}$ et $T_{1\ CHO}$ dans le conformère majoritaire, sont effectivement inférieurs respectivement à $T_{1\ H3}$ et $T_{1\ CHO}$ du conformère minoritaire. Mais les écarts $T_{1\ H3\ min} - T_{1\ H3\ maj}$ et $T_{1\ CHO\ min} - T_{1\ CHO\ maj}$ sont de l'ordre de grandeur des erreurs expérimentales et ne sont donc pas significatifs.

- Dans le composé X , ce n'est que vers - 110°C que les valeurs de $T_{1\ H2}$ sont effectivement dans l'ordre attendu: $T_{1\ H2\ maj} < T_{1\ H2\ min}$. Cette fois encore, l'écart entre ces valeurs n'est pas significatif.

- Dans le cas de la N-acétyl L.Proline, même à 30°C, les mesures des temps de relaxation du proton H_α sont bien dans l'ordre attendu et les écarts $T_{1\ H\alpha\ maj} - T_{1\ H\alpha\ min}$ sont cette fois plus importants. Il est possible que dans cette molécule, de forme sensiblement plus compacte et plus sphérique que les précédentes, il n'y ait qu'un seul temps de corrélation τ_c pour l'ensemble de la molécule et le même pour chacun des deux rotamères. De ce fait, les valeurs de T_1 sont dans ce cas relativement plus significatives.

D'une façon générale cependant, la difficulté d'interpréter correctement les valeurs des temps de relaxation longitudinale des protons exclut leur emploi systématique en analyse conformationnelle.

⁂ ⁂ ⁂

III - UTILISATION EN ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN R M N ^{13}C .

1°) Généralités .

La constante d'écran du carbone est susceptible, dans de nombreux cas de modifications plus importantes que celles du proton. En conséquence, l'accès au domaine des échanges lents ($\tau >> \Delta\nu^{-1}$) sera plus aisé du fait de l'augmentation de la valeur du terme en $\Delta\nu$ (différence de fréquence d'un carbone i dans les deux rotamères) . En effet, pour une enthalpie d'activation $\Delta G_c^{\ddagger}$ déterminée, l'accès à la température de coalescence est fonction de l'écart $\Delta\nu$ selon l'approximation :

$$\Delta G_c^{\ddagger} = 4.57\ t_c \left(9.97 + \log \frac{t_c}{\Delta\nu} \right) \qquad \text{Cal/mole}$$

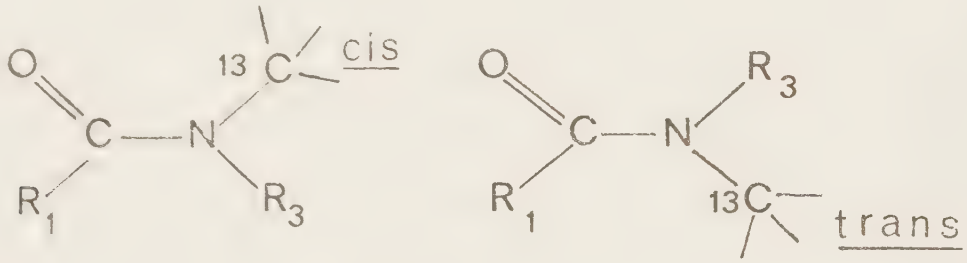
Or on trouve couramment des $\Delta\nu$ de l'ordre de 100 à 200 Hz en ^{13}C alors qu'ils ne sont que de 0.1 à 50 Hz en ^{1}H.

On remarque également que l'avantage de l'utilisation du ^{13}C disparait pour des $\Delta G_c^{\ddagger}$ élevés (> 15 Kcal/mole) puisque dans ce cas les températures de coalescence t_c seront plus élevées donc plus difficiles à atteindre [30].

En règle générale, pour la mesure des $\Delta G_c^{\ddagger}$, la RMN du ^{13}C est avantageuse dans le cas des aldéhydes , cétones etc..., et celle du ^{1}H pour les amides, carbamates, etc...

Dans les spectres des amides par exemple, à une température inférieure à la température de coalescence $t < t_c$, les déplacements chimiques de la plupart des carbones des deux rotamères sont distincts.[26] Les différences sont importantes en particulier pour les carbones liés à l'azote qui sont soumis directement à l'effet de proximité du carbonyle.

Les attributions sont en général basées sur l'hypothèse, vraisemblable dans ce cas, qu'un carbone en CIS par rapport au carbonyle est plus blindé qu'un carbone en TRANS . MAC FARLANE [27] propose d'expliquer ce phénomène par un effet de champ électrique du carbonyle.



Si cette hypothèse se trouvait vérifiée dans tous les cas, le déplacement chimique des carbones serait un critère d'attribution des structures.

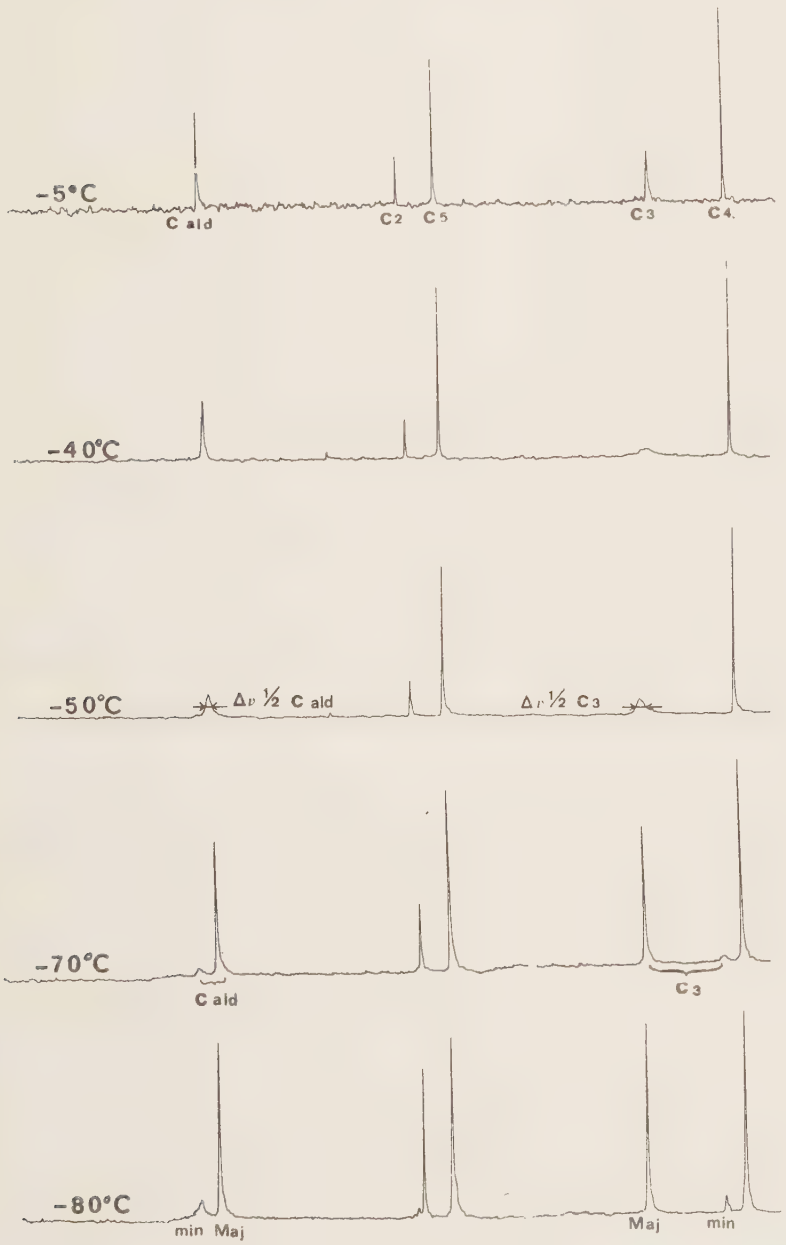
Nous avons étudié les composés VIII à XV en RMN ^{13}C ainsi qu'une série de dérivés de la proline. Dans chaque cas, l'étude à température variable a permis d 'obtenir les spectres décoalescés de chacun des rotamères. Nous avons toujours attribué les signaux des carbones en nous basant sur les attributions des protons correspondants, celles-ci résultant des mesures d'effet OVERHAUSER.

a) Furfural et acétyl-2 furanne.

Nous avons enregistré les spectres ^{13}C du furfural et de plutôt que ceux de leurs homologues bromés en 4, ces der-

niers étant insuffisamment solubles à basse température.

Dans le furfural, la grande différence de déplacement chimique du carbone 3 dans les deux rotamères, entraîne une variation très sensible de la largeur à mi-hauteur de ce signal dans un vaste domaine de température. La figure 27 illustre ce phénomène. Nous avons proposé d'utiliser la variation de $\Delta\nu 1/2_{C3}$ ($\Delta\nu 1/2_{C3} = f(t)$) pour mesurer la température de la sonde du spectromètre, lors d'enregistrements de spectres ^{13}C à basse température[28].



Une autre utilisation possible de ce phénomène est la mise en évidence d'un très faible pourcentage de l'un des rotamères. CHADWICK et MEAKINS[29] ont ainsi observé dans le formyl-2 thiophène, un léger élargissement du signal du carbone C_3 qu'ils attribuent à la présence du rotamère S-O trans en très faible proportion.

Figure 27 : Variation du spectre ^{13}C du furfural avec la température (solvant THF d8).

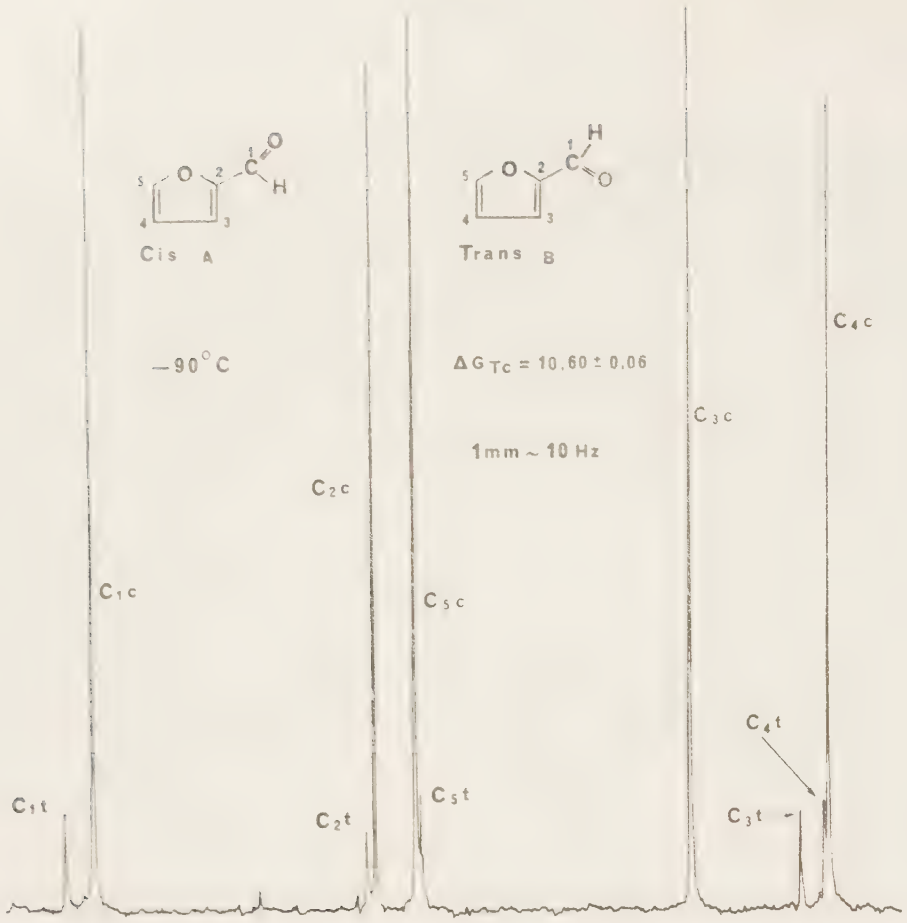
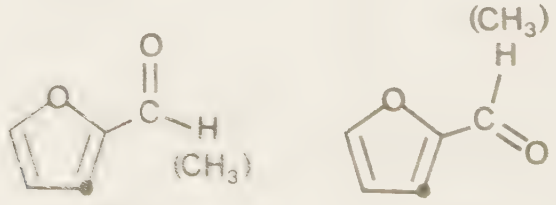


Figure 28 : Spectre du furfural à basse température (t = - 90°C), en solution dans le THF d8 .

Dans le furfural, à très basse température, t = -90°C , tous les carbones des deux formes sont distincts (figure 28).

Des résultats analogues sont obtenus pour l'acétyl-2 furanne[30] à - 110°C (figure 29) . Les spectres sont décrits dans le tableau XXIV.

On constate que les écarts les plus importants sont obtenus pour les carbones voisins du carbonyle (C_3 en particulier). Par ailleurs, le signe de la différence $\Delta\delta^{t}_{c} = \delta_{cis} - \delta_{trans}$ est alternativement positif et négatif pour les carbones du cycle. Le carbone C_3 syn par rapport au carbonyle est effectivement plus blindé que le carbone C_3 anti par rapport au carbonyle.



$\Delta\delta^{anti}_{syn}$ = - 9.6 (-4.9)

C_3 anti / C=C
O-O Cis A

C_3 syn / C=O
O-O Trans B

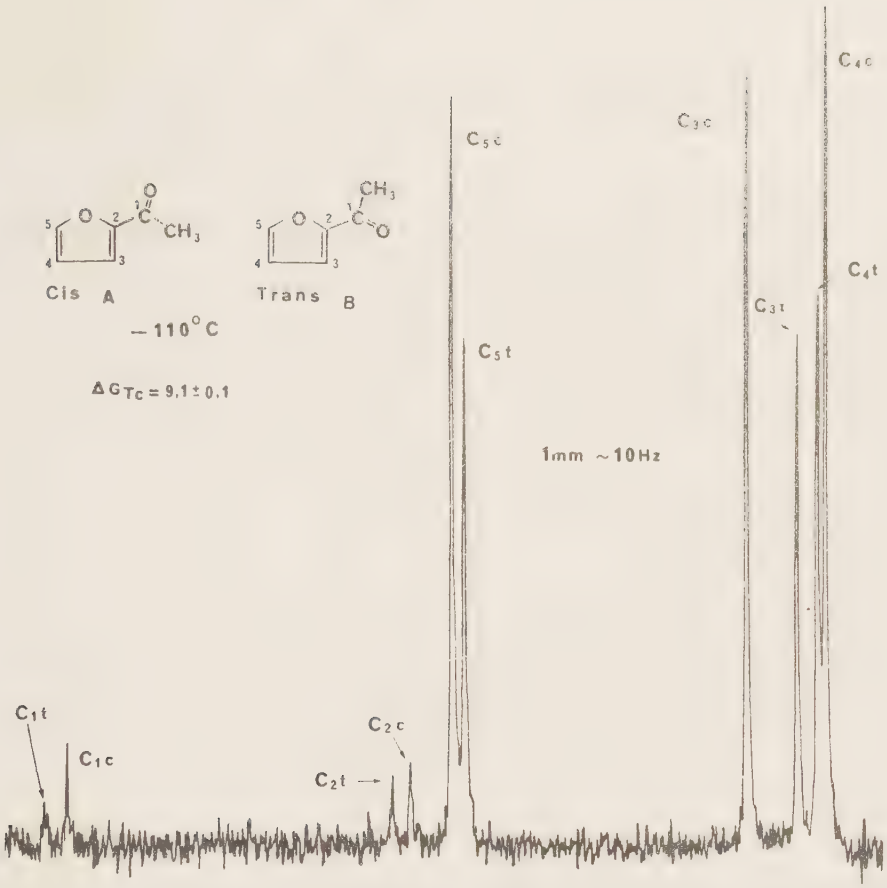


Figure 29 : Spectre de l'acétyl-2 furanne à basse température (t = - 110°C) en solution dans le THF d8 .

Composé	t°C	C_2	C_3	C_4	C_5	C=O	CH_3
	+30	154.0	121.5	113.0	148.8	177.9	-
O-O Cis A	-90	153.4	125.6	113.6	149.8	178.2	-
O-O Trans B		154.2	116.0	114.0	149.4	180.7	-
	+30	153.3	118.1	113.0	147.5	186.1	26.0
O-O Cis A	-110	151.8	119.4	111.8	147.5	184.5	24.6
O-O Trans B		153.8	114.5	112.5	146.4	187.0	25.1

Tableau XXIV : Déplacements chimiques des carbones dans le furfural et l'acétyl-2 furanne en fonction de la température (solvant THF d8 , référence TMS) .

b) Amides hétéroaromatiques et α - β insaturés.

Les spectres ^{13}C des composés IX et X ont été enregistrés à différentes températures et les résultats sont donnés dans le tableau XXV . Les attributions des signaux sont faites en étudiant la variation des couplages résiduels dans le spectre off-résonnance, en fonction de la fréquence d'irradiation [31]. Le réseau de droites ainsi obtenues (figure 30), relie les attributions des carbones à celles des protons.

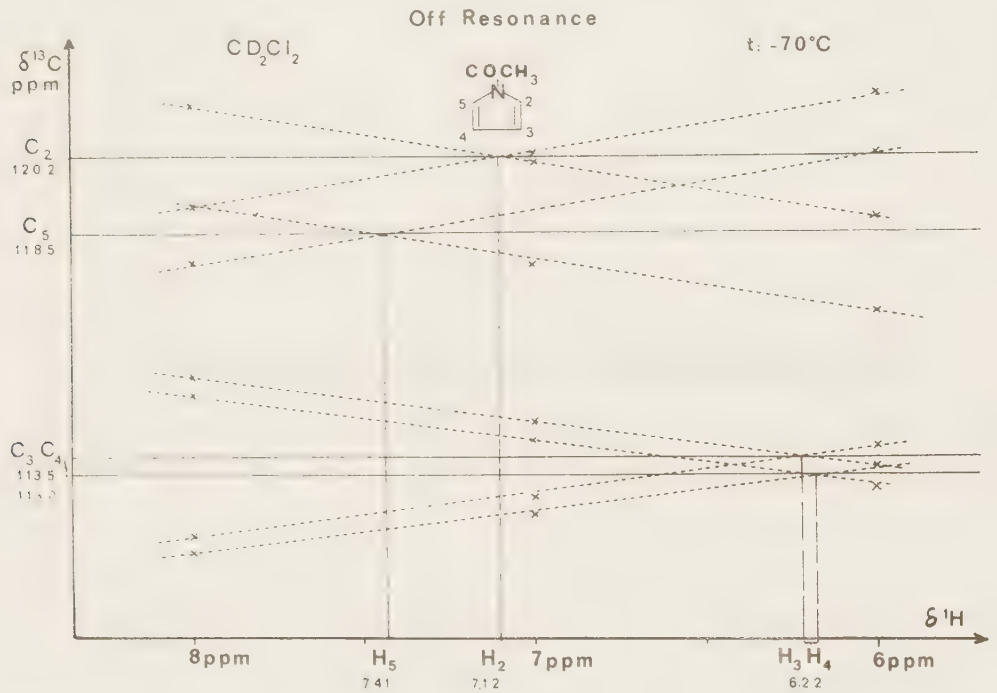
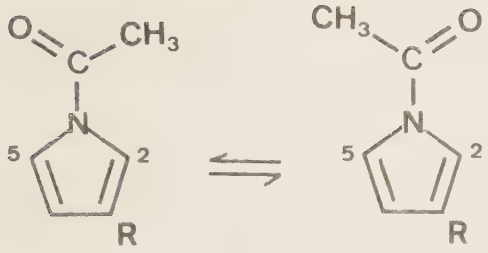


Figure 30 : Variation des constantes de couplage résiduel en fonction de la fréquence d'irradiation des protons.

La température de coalescence des carbones 2 et 5 du composé IX , mesurée en solution dans l'acétone d6 est de - 30°C . L'enthalpie libre d'activation, calculée à partir de cette valeur est de 11.7 Kcal/mole, valeur en bon accord avec celle trouvée en RMN ^1H [13,14,32] . De même, dans le composé X , les températures de coalescence des carbones 2 et 5 sont respectivement - 45 et - 50°C et les enthalpies libres d'activation correspondantes de 10.9 et 10.7 Kcal/mole , valeurs également en bon accord avec celles trouvées en RMN ^1H [32].



A Maj. ⇌ B min.

IX R = H $\Delta G_c^{\neq}$ = 11.7 KcalM^{-1}

X R = NO_2 $\Delta G_c^{\neq}$ = 10.7 KcalM^{-1}

t°C	Solvant	C_2	C_3	C_4	C_5	C=O	CH_3
		IX N-acétyl pyrrole.					
+ 20	Acét.	119.9	113.2	113.2	119.9	168.3	22.2
	CD_2Cl_2	119.4	113.1	113.1	119.4	167.8	22.3
- 70	Acét.	121.3	113.5	113.5	118.7	168.8	22.4
	CD_2Cl_2	120.2	113.0	113.5	118.5	168.2	22.9
		X N-acétyl, nitro-3 pyrrole					
+ 20	THF d8	120.2	140.3	107.6	120.3	168.2	21.7
- 16	"	120.8	140.2	107.6	120.4	168.6	21.8
- 42	"	120.9	140.0	107.5	120.4	168.7	21.9
- 50	A "	122.2	140.0	107.5	119.5	168.8	21.9
	B	119.5	140.0	107.5	122.2	168.8	21.9
- 85	A "	122.8	139.8	107.5	119.9	169.0	22.2
	B	119.3	139.8	107.5	122.8	169.0	22.2

Tableau XXV : Déplacements chimiques des carbones des composés IX et X (référence interne TMS).

L'étude conjointe proton, carbone 13 permet différentes mesures de la même valeur d'enthalpie libre d'activation de la rotation du groupement acyle, ce qui accroît la précision.

Les composés XI , XIII , XIV , XV , ont été étudiés en solution dans l'acétone d6 à différentes températures . Comme précédemment, les attributions (Tableau XXVI), basées sur les résultats obtenus en proton, sont déduites des spectres off-résonance. La distinction entre les carbones 5 et 7 dans XI et XIII ou bien 6 et 8 dans XIV et XV est possible en examinant les spectres ^{13}C haute résolution. En effet, le carbone 5 des composés XI et XIII est légèrement couplé avec les protons du CH_2-3 par couplage à travers 3 liaisons. Il en est de même pour le carbone 6 des composés XIV et XV, qui se trouve couplé avec le CH_2-4 .

A température ordinaire, les deux rotamères des composés formylés XI et XIV sont décoalescés (figure 31). Le spectre de XIII par contre, ne présente qu'une seule forme. En baissant la température de + 30°C à 0°C , les signaux C_2 et C_8 s'élargissent pour s'affiner ensuite. Cette variation des largeurs à mi-hauteur de C_2 et C_8 prouve l'existence d'un équilibre conformationnel entre les formes A et B [29], mais l'abondance de B est trop faible (2% d'après le spectre de proton) pour que les signaux correspondant au rotamère minoritaire, aient pu être mis en évidence. Le composé XV est en échange rapide à température ordinaire. Lorsque la température s'abaisse de + 30 à - 40°C , les signaux des différents carbones décoalescent successivement : tout d'abord C_2 (t_c = - 3°C) puis C_9 et CH_3 (t_c = - 15°C). A - 45°C , l'échange est suffisamment lent pour que tous les carbones des rotamères A et B soient distincts.

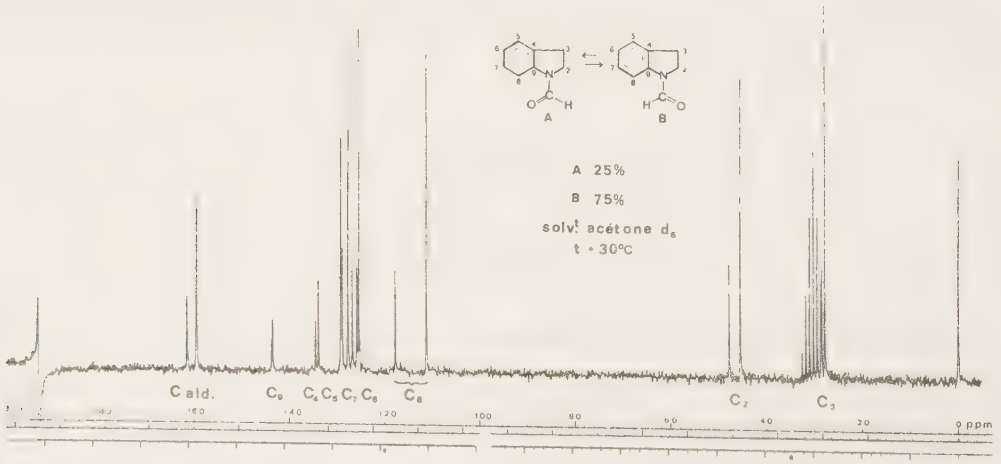
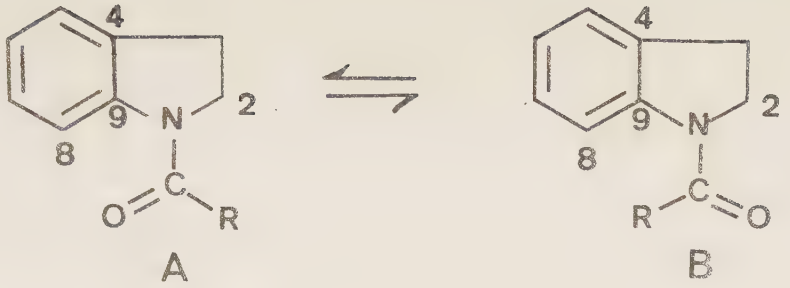


Figure 31 : Spectre ^{13}C de la N-formyl indoline XI en solution l'acétone d6, à température ordinaire (Référence TMS).

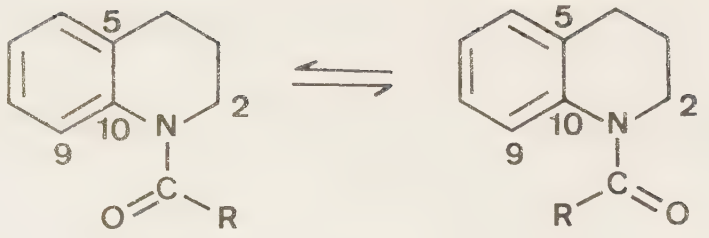


XI R = H $\Delta G_c^{\neq}$ = 18.8 Kcal/mole

XIII R = CH_3 $\Delta G_c^{\neq}$ = 15.2 Kcal/mole

Composé	t°C	Conf.	CH_3	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}	C=O
XI	+ 30	A	-	47.2	28.0	133.0	125.4	124.4	127.5	116.4	142.2	-	159.9
		B	-	44.8	27.4	132.4	126.3	124.1	127.8	110.0	142.0	-	157.8
XIII	+ 30	A	24.0	49.0	29.1	132.2	125.0	123.5	127.5	116.9	114.0	-	168.7

Tableau XIV : Déplacements chimiques des carbones des composés XI , XIII , XIV , XV , en solution dans l'acétone d6 (Référence TMS).



A ⇌ B

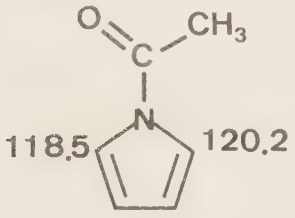
XIV R = H $\Delta G_c^{\neq}$ = 16.5 Kcal/mole

XV R = CH_3 $\Delta G_c^{\neq}$ = 12.9 Kcal/mole

Composé	t°C	Conf.	CH_3	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	C_7	C_8	C_9	C_{10}	C=O
XIV	+ 30	A	-	46.3	23.4	27.6	128.0	129.7	124.4	126.2	122.4	137.4	162.0
		B	-	40.4	22.7	27.6	129.0	130.0	124.4	127.1	117.3	138.0	160.9
XV	+ 30		23.1	44.0	24.5	27.3	132.6	128.8	124.9	126.2	125.0	139.9	169.2
	- 30	A	24.1	46.7	24.2	27.2	130.5	129.2	125.2	125.7	124.2	138.8	169.8
		B	23.1	42.8	24.6	27.2	133.8	128.9	125.2	126.7	125.5	140.0	169.6

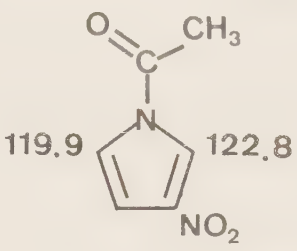
Tableau XXVI : Suite.

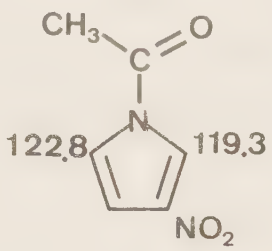
Les résultats obtenus pour les amides aromatiques IX et X sont très voisins de ceux du furfural et de l'acétyl-2 furanne : les différences de déplacement chimique sont surtout importantes pour les carbones 2 et 5 , proches du carbonyle. Dans ces composés le carbone SYN par rapport au carbonyle est plus blindé que le TRANS .



IX

$\Delta\delta^{anti}_{syn} = -1.7$





X

$\Delta\delta^{anti}_{syn}\ C_2 = -3.5$ $\Delta\delta^{anti}_{syn}\ C_5 = -2.9$

Remarquons ici qu'il n'y a aucune différence de comportement entre ces deux composés, contrairement aux résultats obtenus en proton, où les effets de champ du carbonyle étaient en sens inverse (blindage H_{syn} dans X, déblindage H_{syn} dans IX , cf. page 88).

Dans les dérivés XI , XIII , XIV et XV par contre, on n'obtient pas toujours un blindage plus marqué pour les carbones SYN par rapport au carbonyle. Alors que cette propriété est vérifiée pour le carbone C_2 (partie aliphatique), elle ne l'est plus pour le carbone péri (C_8 ou C_9) Ainsi dans le rotamère A du composés XI , le carbone C_8 , SYN par rapport au carbonyle est nettement plus déblindé que dans le rotamère B (ANTI). Pour les quatre composés, $\Delta\delta^{anti}_{syn}$ pour le carbone péri a les valeurs suivantes :

Dans XI: + 6.4 , dans XIV: +5.1 , dans XV: - 1.3 ppm .

A partir de la valeur $\Delta\delta^{anti}_{syn}C2 - \Delta\delta^{anti}_{syn}C5 = -0.6$ ppm , on évalue une différence de densité électronique de $3.37\ 10^{-3}$ e qui conduirait à un écart $\Delta\delta^{anti}_{syn}H2 - \Delta\delta^{anti}_{syn}H5$ de 0.06ppm en prenant les valeurs couramment retenues : 160 ppm/e en ^{13}C et de 16 ppm/e en ^{1}H . Cette valeur de 6 Hz n'est pas très éloignée de la valeur expérimentale qui est de 0.08 ppm .

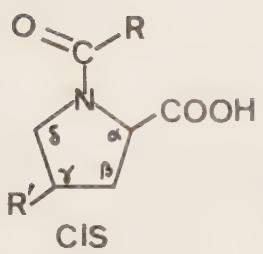
c) La Proline et ses dérivés.

La N-acétyl-L.Proline est un modèle d'amide cyclique saturé, permettant de tester les critères d'attribution des conformères dans ce type de composés. La barrière de rotation dans ces amides est en effet suffisamment élevée pour permettre l'examen à température ordinaire des signaux décoalescés correspondant aux rotamères cis et trans .

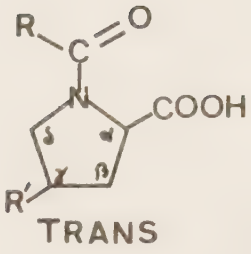
A ce propos, il est nécessaire de rappeler que toutes les études conformationnelles en ^{13}C [33,34] , sont basées sur des attributions effectuées en RMN ^{1}H. Nous avons montré (Cf. chapitre II § *III*) par les mesures d'effet OVERHAUSER, que le proton H_α est déblindé dans la forme cis , par rapport à sa position dans la forme trans , ce qui établit sans ambiguïté la structure des conformères minoritaire et majoritaire. Nous avons attribué , par analogie avec les résultats obtenus dans la N-acétyl L.Proline, les spectres d'une série de L.Prolines et L.hydroxyProlines. Le tableau XXVII rassemble les résultats.

Il ressort de l'ensemble de ces résultats, qu'il existe, dans ces diverses N-acyl Prolines, de très nettes différences entre les déplacements chimiques des carbones du cycle dans les conformères cis et trans . Ces différences, de signe constant, sont particulièrement importantes en β et γ . Elles sont, par contre, comme l'ont indiqué TORCHIA et Coll. [35], beaucoup plus faibles sur les carbones α et δ , lorsque le substituant R n'est plus un groupement alcoyle simple (L.Ala-L.Pro par rapport à Ac-L.Pro) Dans certains cas elles changent même de signe.

A notre connaissance, aucune explication satisfaisante n'a jusqu'ici été donnée à ce phénomène.



CIS

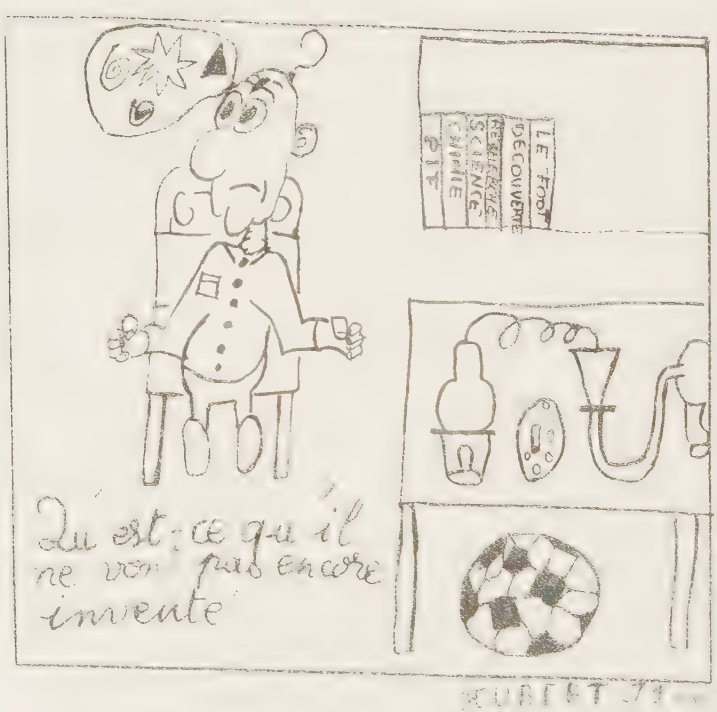


TRANS

R	R'	δ_α	$\Delta\delta^t_{\alpha c}$	δ_β	$\Delta\delta^t_{\beta c}$	δ_γ	$\Delta\delta^t_{\gamma c}$	δ_δ	$\Delta\delta^t_{\delta c}$
CH_3	H	c 61,5 t 59,7	1,8	31,6 30,1	1,5	23,2 25,0	-1,8	47,5 49,2	-1,7
$-pC_6H_5Cl$ *	H	c 61,3 t 59,3	2,0	31,5 29,4	2,1	22,7 25,4	-2,7	46,7 50,0	-3,3
$-OCH_2C_6H_5$ *	H	c 59,6 t 59,0	0,6	30,9 29,3	1,6	23,5 24,3	-0,8	46,8 46,8	0,00
$-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{\underset{|}{CH}}}}$ [35]	H	c 65,0 t 65,0	0,00	34,4 32,3	2,1	25,1 27,6	-2,5	50,4 50,3	+0,1
$-CH_2-NH_2$ [41]	H	c 61,6 t 62,0	-0,4	31,6 29,7	1,9	22,4 24,1	-1,7	47,3 46,7	+0,6
$-CH_2-CH_2NH_2$	H	c 63,7 t 62,9	0,8	32,7 31,0	1,7	23,8 25,5	-1,7	48,2 48,8	-0,6
$-(CH_2)_4-NH_2$	H	c 64,1 t 62,6	1,5	***		***		48,7 49,6	-0,9
$-CH_3$	OH **	c 59,8 t 58,4	1,4	39,3 37,8	1,5	69,0 70,4	-1,4	54,6 56,4	-1,8
$-OCH_2C_6H_5$	OH **	c 58,7 t 58,7	0,00	39,0 38,3	0,70	69,7 70,3	-0,6	55,2 55,2	-0,0
-LPro	OH **	c 60,1 t 60,2	-0,10	40,6 38,4	2,2	68,9 70,6	-1,7	61,4 61,8	-0,4

* Sol. dans $CDCl_3$, ** trans , *** la présence des carbones de la chaîne ne permet pas d'attribution certaine.

Tableau XXVII : Déplacements chimiques (δ ppm par rapport au TMS) et différences de déplacements $\Delta\delta^t_c$ entre isomères cis et trans de Prolines substituées (solution dans D_2O).


LE FIGARO
DÉCOUVERTE
SCIENCE
CHIMIE
PIF
Qu'est-ce qu'il ne va pas encore inventer

3°) Discussion.

Les différences de déplacement chimique d'un carbone dans les deux rotamères d'un composé acylé peuvent provenir essentiellement d'effets électroniques, d'effets de proximité (ou effets stériques)[36] et d'effets de champ électrique [37].

a) Les effets électroniques.

La substitution d'un sommet sur un squelette de référence se traduit par une modification du déplacement chimique du carbone C_i :

$$\Delta\delta C_i = \delta C_i^{sub.} - \delta C_i^{réf.}$$

$\delta C_i^{sub.}$ est le déplacement du carbone C_i dans le dérivé acylé.

$\delta C_i^{réf.}$ est le déplacement du carbone C_i dans le dérivé de référence.

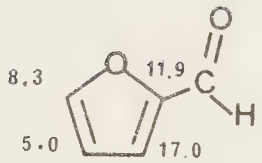
L'écart $\Delta\delta C_i$ n'est pas nécessairement le même dans chacun des rotamères, mais lorsque les déplacements sont déterminés uniquement par les effets électroniques, on peut s'attendre à ce que les $\{\Delta\delta C_i\}_A$ soient reliés de façon linéaire aux $\{\Delta\delta C_i\}_B$. En d'autres termes, les points correspondants doivent s'aligner sur des droites de pente sensiblement égale à 1 .

$$\{\Delta\delta C_i\}_A = f\{\Delta\delta C_i\}_B$$

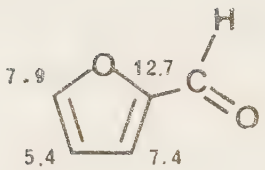
Les points en dehors des droites de corrélation déterminent les carbones qui sont soumis à un effet autre que l'effet électronique. Il est vraisemblable, en particulier au voisinage d'un groupement carbonyle, que cette absence de corrélation est due à des effets stériques ou des effets de champ électrique.

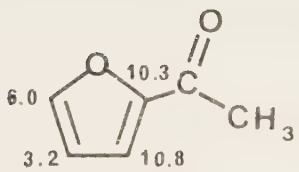
Dans les tableaux,XXVIII,XXIX,XXX, nous avons fait figurer les valeurs $\Delta\delta C_i$, la référence étant dans chaque cas le dérivé non acylé. Les figures 32, 33 , 34 visualisent les résultats.

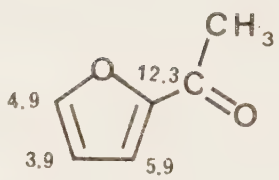
A

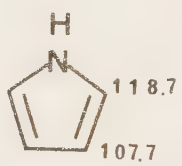


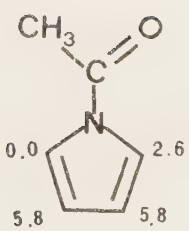
B

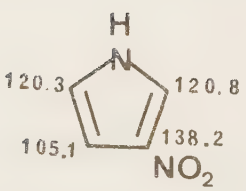




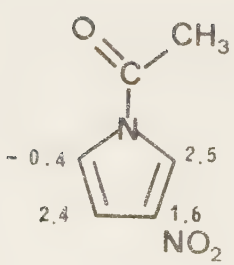








A



B

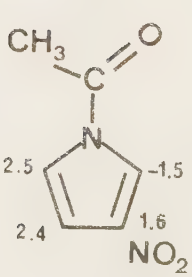


Tableau XXVIII : Valeurs des $\Delta\delta C_i$ dans les dérivés hétéroaromatiques : Furfural , Acétyl-2 furanne , N-acétyl pyrrole , N-acétyl nitro-3 pyrrole.

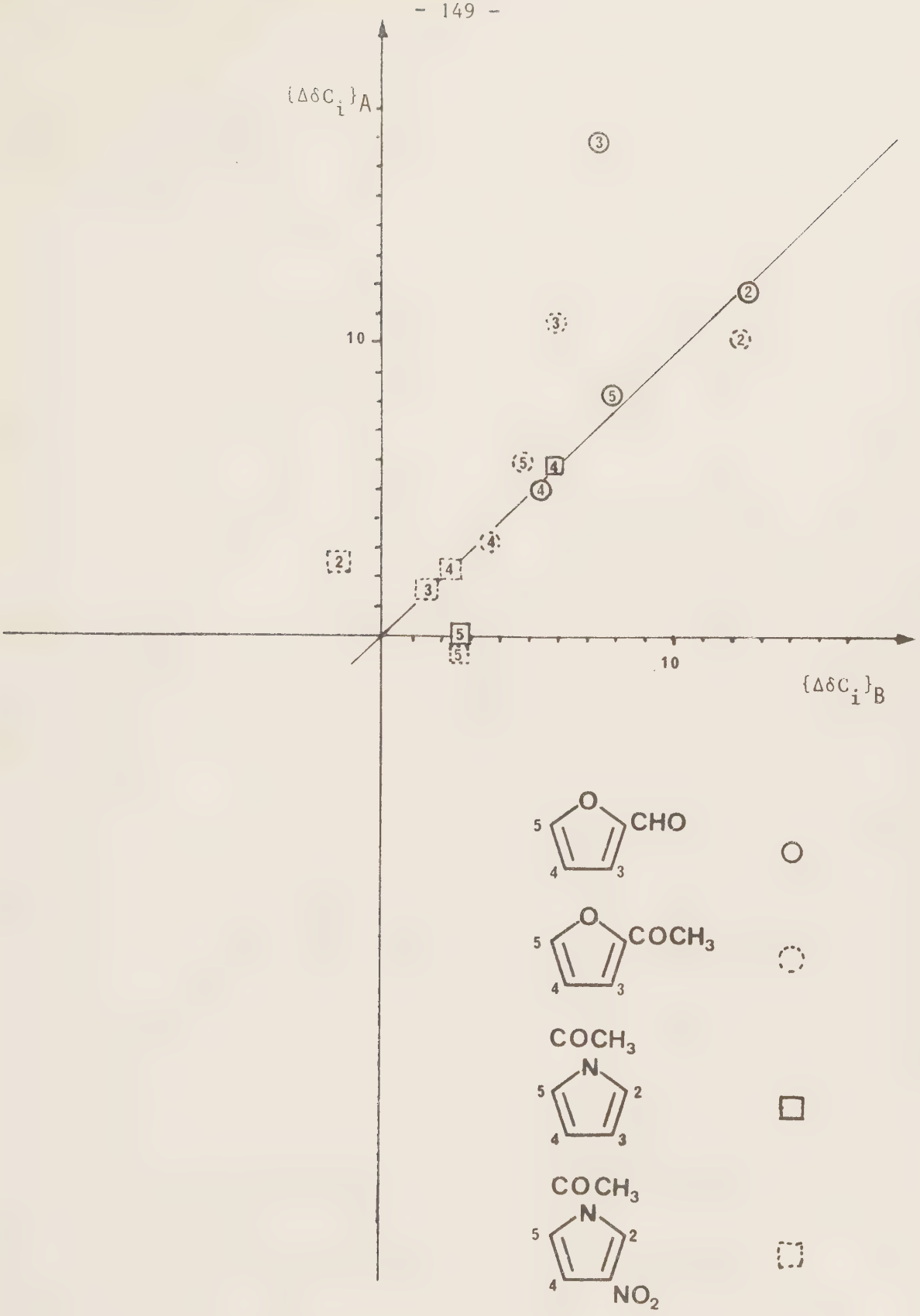
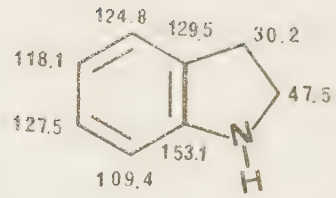
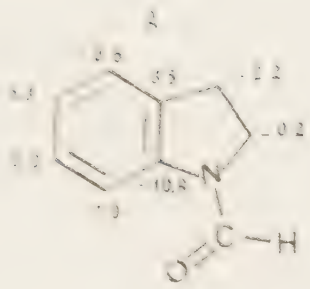
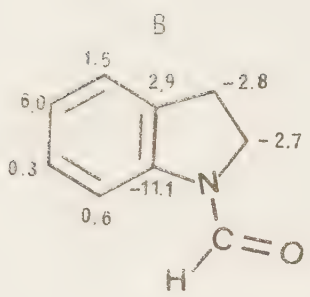
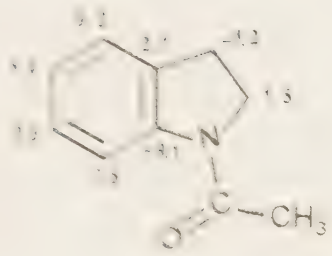


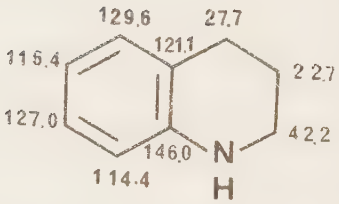
Figure 32 : $\{\Delta\delta C_i\}_A$ en fonction de $\{\Delta\delta C_i\}_B$ dans les dérivés hétéro-aromatiques : Furfural , Acétyl-2 furanne , N-acétyl pyrrole , N-acétyl nitro-3 pyrrole.

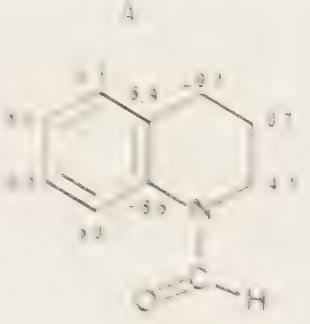


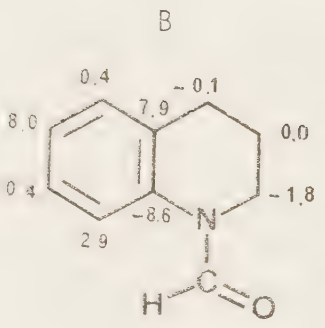


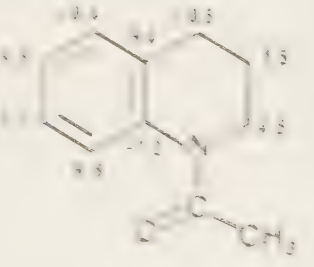












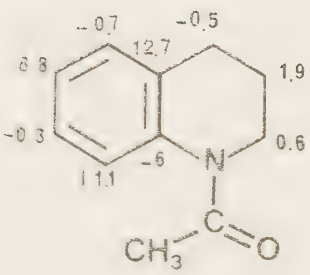


Tableau [illegible] : Déplacements chimiques [illegible] des N-acyl indolines et

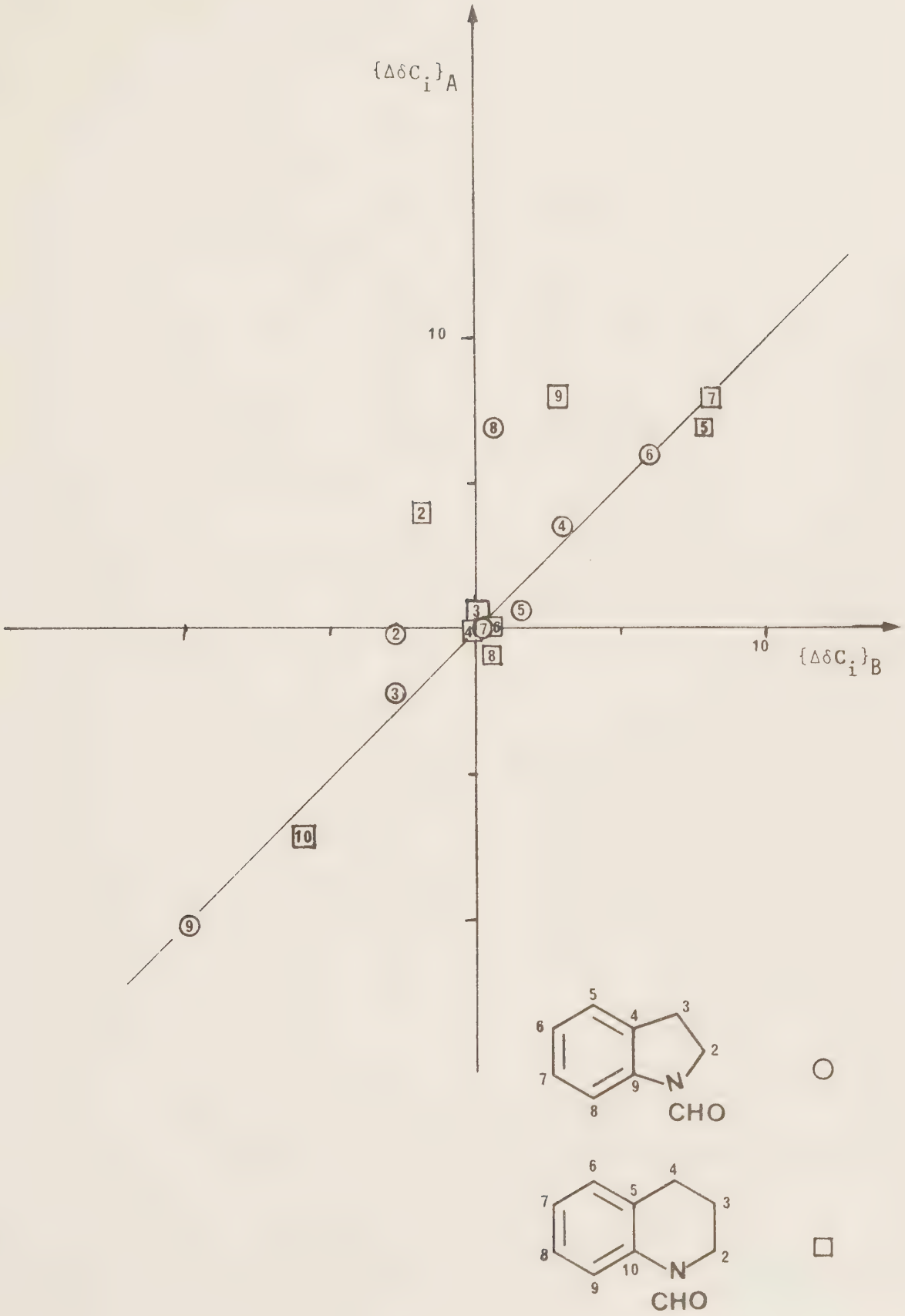
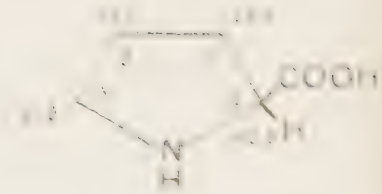
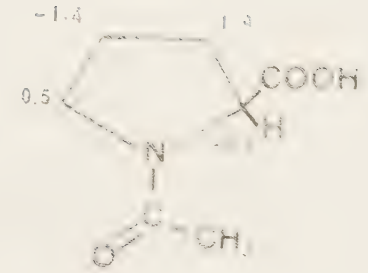
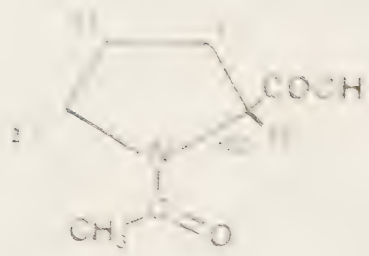
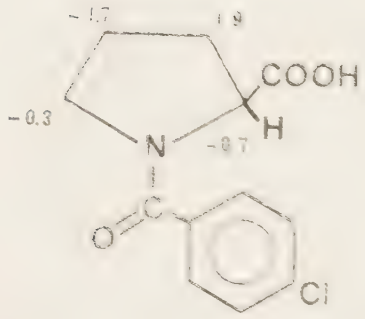


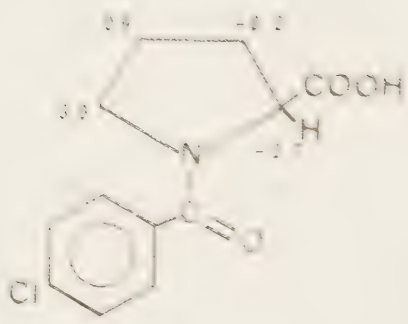
Figure 33 : $\{\Delta\delta C_i\}_A$ en fonction de $\{\Delta\delta C_i\}_B$ dans les N-formyl indoline et N-formyl tétrahydroquinoléine .

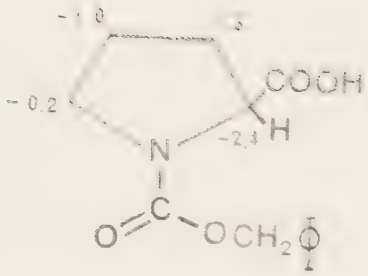

COOH
N
H

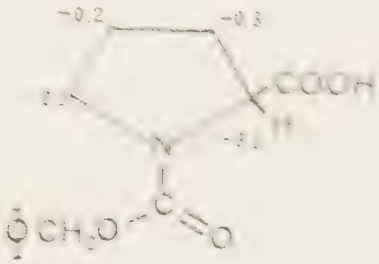

COOH
H
N
O
CH3

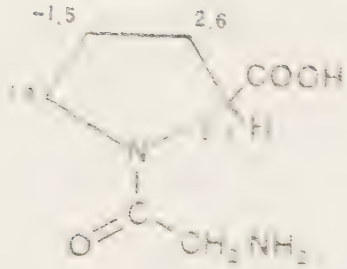

COOH
N
CH3
O


COOH
H
N
O
Cl


COOH
H
N
O
Cl


COOH
H
N
O
O
CH2


COOH
N
O
CH2O


COOH
H
N
O
CH2NH2

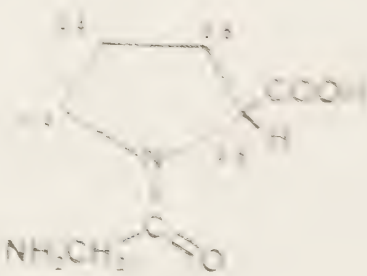

COOH
H
N
NH2CH2
O

Figure 34 : $\{\Delta\delta C_i\}_A$ en fonction des $\{\Delta\delta C_i\}_B$ dans les N-acyl Prolines.

- Dans les dérivés hétéroaromatiques, la plupart des points s'alignent de façon remarquable. Seuls les carbones situés en ortho du reste acyle sont nettement en dehors de la droite :

C_3 dans les acylfurannes

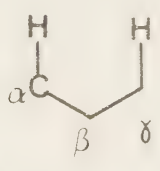
C_2 et C_5 dans les acylpyrroles.

- Dans les N-acyl indolines et tétrahydroquinoléines, les points sont dans l'ensemble assez bien alignés, exceptés ceux correspondant aux sommets C_2 et surtout aux carbones péri.

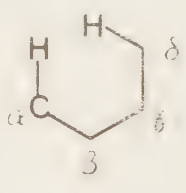
- Dans les Prolines par contre, aucune relation immédiate ne semble relier les déplacements chimiques des carbones des deux rotamères.

b) Effets de proximité.

Il est particulièrement difficile de chiffrer l'effet de proximité du proupement acyle. Les expressions mathématiques de ce phénomène publiées à ce jour, ne concernent que les interactions H-H [36] . On considère en général que l'effet stérique entraîne un blindage du carbone lorsque l'interaction est γ et un déblindage du carbone lorsque l'interaction est δ .



Interaction γ .



Interaction δ .

Bien qu'il n'existe pas, à notre connaissance, de traitement théorique de l'effet de proximité dans le cas du carbonyle, nous pensons pouvoir attribuer à cet effet le déblindage important des sommets péri dans les indolines et tétrahydroquinoléines (interaction δ).Il ne nous est par contre pas possible de déterminer si ce type d'interaction est réellement responsable, au moins partiellement, du blindage des carbones SYN par rapport au carbonyle dans les dérivés aromatiques acylés.*

** Une estimation de l'effet stérique du carbonyle est possible pour les dérivés acylé en 3* [35].

c) Effet de champ électrique.

MAC FARLANE [27] avait déjà proposé d'expliquer les différences de déplacement chimique des carbones des deux méthyles du diméthylformamide par un effet de champ électrique du carbonyle. Depuis, BATCHELOR [37] a récemment publié un modèle mathématique permettant de calculer le champ électrique créé par un carbonyle au niveau d'un carbone donné d'une molécule. Selon ce modèle, dans la plupart des situations, un carbone SYN par rapport au carbonyle, est plus blindé qu'un carbone ANTI . Dans certaines géométries cependant, on peut obtenir l'ordre inverse.

Dans des composés comme les dérivés acylés de la Proline et de l'hydroxyproline, les déplacements chimiques des carbones sont, entre autres, régis par la somme des effets de champ des différents atomes ou groupements polaires de la molécule.

De nombreux auteurs ont constaté [35,39] une très nette différence entre les déplacements chimiques des carbones du cycle dans les isomères cis et trans de diverses N-acyl Prolines. Toutefois, comme l'ont indiqué récemment TORCHIA et Coll. [35] , ces différences $\Delta\delta_c^t$ sont beaucoup plus faibles sur les carbones α et δ lorsque le substituant R n'est plus un groupement alcoyle simple (L-Ala-L.Pro par rapport à Ac-L.Pro) (Tableau XXVII). Aucune explication n'a été donnée à ce phénomène.

Il semble que l'on puisse exclure un effet stérique prépondérant résultant de l'encombrement du substituant R . Dans ce cas en effet, les $\Delta\delta_c^t$ en α et δ pour R = p-C_6H_5Cl devraient être fortement modifiés par rapport à leur valeur pour R = CH_3 ce qui n'est pas le cas.

Bien que l'existence d'un changement de conformation du cycle de la proline [40], dû à l'isomérie cis$\rightleftharpoons$trans autour de la liaison C-N , ait été montrée, il ne semble pas qu'un tel phénomène puisse rendre compte des effets remarquables observés. En effet, comme l'avait déjà signalé TORCHIA [37] , le cycle pyrrolidine adopte sans doute des conformations différentes dans la série des composés étudiés. Mais, dans ces conditions les écarts $\Delta\delta_c^t$ devraient être perturbés de façon encore plus importante sur les carbones β et γ , directement concernés par les modifications de conformation [40]. On peut toute-

fois noter que FOSSEL [41] a récemment montré par des mesures de T_1 des carbones du cycle dans les deux conformères de Gly-L.Pro une différence de mobilité importante du carbone γ .

On remarque d'autre part, que l'état d'ionisation du carbonyle ne semble jouer aucun rôle dans les différences $\Delta\delta_c^t$ en α et δ puisque celles-ci sont pratiquement identiques dans Ac-L.Pro (en α 1.76 ; en δ -1.68) et l'ester éthylique de Ac-L.Pro (en α 1.64 ; en δ -1.75). Ce résultat est confirmé par la faible variation en fonction du pH des écarts $\Delta\delta_c^t$ sur les carbones du cycle pyrrolidine dans Gly-L.Pro ou β-Ala-L.pro.

Si l'on admet que les effets inducteurs et mésomères des groupements COR sont du même ordre dans les deux rotamères d'acyl-Prolines, on peut alors penser que les valeurs $\Delta\delta_c^t$ reflètent en partie des effets de champ électrique dûs aux orientations respectives des dipôles des carbonyles amidique et carboxylique. ELLENBERGER et Coll. [42,43] ont récemment mis en évidence des orientations différentes du groupement amide ($CONH_2$) dans les deux rotamères de l'acétyl-L.Prolinamide.

Cependant, le fait que l'écart $\Delta\delta_c^t$ en α et δ soit minimisé dans les dérivés portant dans la chaine R un hétéroatome, nous a fait soupçonner le rôle prépondérant de l'effet de champ électrique de ce dernier.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons préparé les β-Ala-L.Pro et N-(amino-5 valéryl) L.Pro afin d'éloigner l'hétéroatome des carbones α et δ . Les deux composés montrent l'isomérie cis⇌trans habituelle, et, comme prévu, l'écart $\Delta\delta_c^t$ en α et δ grandit au fur et à mesure que le CH_2-N terminal s'éloigne, pour retrouver dans la N-(amino-5 valéryl) L.Pro une valeur proche de celle de Ac-L.Pro[44]. (figure 35)

En conclusion, on peut penser que différents facteurs interviennent sur les différences $\Delta\delta_c^t$ des carbones du cycle des acyl Prolines, mais que le rôle primordial est joué par la chaine latérale R .

On peut remarquer que la constance des écarts $\Delta\delta_c^t$ en β et γ , permettant d'effectuer de façon relativement sûre l'attribution des rotamères cis et trans dans les prolines ou les peptides contenant ces aminoacides

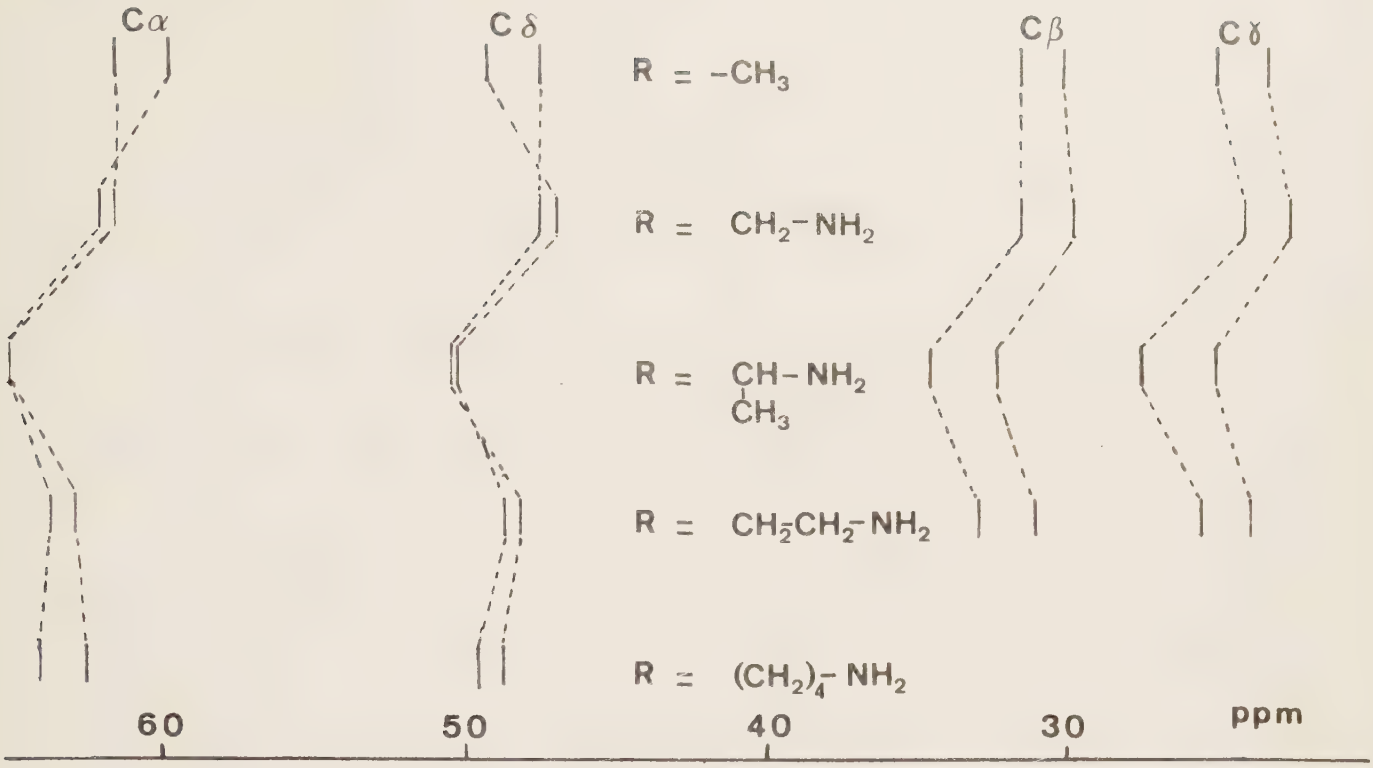


Figure 35 : Diagramme de corrélation des carbones α , β , γ , δ ,du cycle de la proline dans les AC-L.Pro (R = CH_3) , Gly-L.Pro (R = CH_2-NH_2), L-Ala-L.Pro (R = $CHCH_3$-NH_2) , β-Ala-L.Pro (R = CH_2-CH_2-NH_2) , Amino-5 valéryl-L.Pro (R = $(CH_2)_4$-NH_2) .

n'est pas tranposable aux acyl pyrrolidines ni aux tétrahydroquinoléines. En effet, dans ces dérivés les écarts $\Delta\delta_c^t$ sur les carbones β (ou 2) de formyl-indoline, β (ou 2) , γ (ou 3) des formyl et acétyl-tétrahydroquinoléines sont pratiquement nuls.

Ceci montre que le comportement des carbones du cycle de la pyrrolidine dans les prolines est très particulier. Il est par conséquent nécessaire d'être très prudent lorsque l'on utilise les déplacements chimiques des carbones comme critère d'attribution et tout particulièrement lorsque l'on tranpose les résultats d'une série à l'autre.

⁂ ⁂ ⁂

CONCLUSION

L'effet OVERHAUSER en RMN ^{1}H permet d'accéder de façon certaine à la structure des rotamères décoalescés. Ceci conduit à un examen détaillé des critères habituellement retenus en analyse conformationnelle.

Les modèles choisis sont de nature et de géométrie suffisamment variée pour permettre une généralisation des résultats.

L'effet de champ du carbonyle, critère le plus souvent retenu aussi bien en RMN ^{1}H qu'en RMN ^{13}C, ne semble pas suffisamment fiable.

Ceci provient sans doute de plusieurs facteurs :

- Les caractéristiques magnétiques et électriques des carbonyles varient dans de larges proportions avec le degré de conjugaison de ce groupement.

- Les règles empiriques utilisées proviennent d'un modèle précis, étudié dans certaines conditions de solvant, de concentration et de température.

Le respect de ces derniers paramètres est rarement observé, souvent pour des raisons d'impossibilité matérielle (solubilité, température etc...).

En toute rigueur, compte tenu de la précision du modèle théorique, il semble que l'effet de champ du carbonyle ne doive être retenu comme critère d'attribution que dans une série homogène et après une analyse conformationnelle certaine, par effet OVERHAUSER par exemple, sur un modèle de la série.Dans tous les cas, il est nécessaire d'opérer dans un solvant unique et dans des conditions rigoureuses de concentration et de température.

En RMN ^{13}C, la variation des déplacements chimiques des carbones entre les deux rotamères, fournit un critère plus sûr qu'en proton (séries aromatique et hétéroaromatique), mais là encore, il est nécessaire d'être très prudent dans sa généralisation (amides alicycliques de la série de la Proline).

Ainsi, dans la différenciation des carbones des deux rotamères des dérivés acylés, seuls les effets du carbonyle étaient pris en compte. Or dans les aminoacides et peptides contenant la Proline, nous avons montré que l'effet propre aux hétéroatomes de la chaine avaient une influence très importante sur les déplacements des carbones α et δ du cycle.

Ces observations devraient permettre d'examiner en détail la conformation de polypeptides contenant les motifs du type Y - Pro - X dont on connait l'importance dans la structure des protéines et en particulier du Collagène. A cet égard, l'hypothèse de J.F. BRANDS, H.R. HALVORSON, et M. BRENNAN (Biochemistry, 4 ,4953 (1976)) sur le rôle probable de l'isomérisation Cis $\rightleftarrows$ Trans des Prolines dans la dénaturation des protéines est particulièrement séduisante.

•:•÷•÷•÷•:•÷•÷•÷•÷•

BIBLIOGRAPHIE

1 - A.H. LEWIN, M. FRUCHT, Org. Mag. Res., 7, 206, (1975).

2 - B.B. WAYLAND, R.S. DRAGO, H.F. HENNEIKE, J. Amer. Chem. Soc., 88, 2455, (1966).

3 - T. YONE ZAWA, I. MORISHIMA, K. TAKEUCHI, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 1807, (1967).

4 - E.S. GORE, D.J. BLEARS, S.S. DANYLUCK, Can. J. Chem., 43, 2135, (1965).
W. GERRARD, M.F. LAPPERT, J.W. WALLIS, J. Chem. Soc., 2141, (1960).

5 - A.H. LEWIN , Tetrahedron Letters, 3583, (1971).
L.R. ISBRANDE, H.T. ROGGERS, Chem. Comm., 1378, (1971).

6 - A.D. BUCKINGHAM, Can. J. Chem., 38, 300, (1960).

7 - J.W. AP SIMON, J. BEIERBECK, Can. J. Chem., 49, 1328, (1971).

8 - L.M. JACKMAN, S. STERNHELL, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press (1969), p.88.

9 - G.J. KARABATSOS, G.S. SONNICHSEN, N. HSI, D.J. FENOGLIO, J. Amer. Chem. Soc., 89, 5067, (1967).

10 - K.J. TOYNE, Tetrahedron, 29, 3889, (1973).

11 - M.L. MARTIN, J.C. ROZE, G.J. MARTIN, P. FOURNARI, Tetrahedron Letters, 3407, (1970).

12 - K.I. DAHLQUIST, S. FORSEN, J. Phys. Chem., 69, 1760, 4062, (1965).

13 - K.I. DAHLQUIST, S. FORSEN, J. Phys. Chem., 73, 4124, (1969).

14 - T. MATSUO, J. SHOSENJI, J.C.S. Chem. Comm., 501, (1969).

15 - K. NAGARAJAN, M.D. NAIR, Tetrahedron, 23, 4493, (1967).
K. NAGARAJAN, M.D. NAIR, P.M. PILLAI, Tetrahedron, 23, 1683, (1967).
A.M. MONRO, M.J. SEWELL, Tetrahedron Letters 595, (1969).
O. BUCHARDT, P.L. KUMLER, C. LOHSE, Acta. Chem. Scand. 23, 1155, (1969).
R.A.Y. JONES, A.R. KATRITZKY, B.B. SHAPIRO, Tetrahedron 26, 721, (1970).
A.M. MONRO, M.J. SEWELL, J. Chem. Soc. (B) 1227, (1971).
G.V. GARNER, O. METH-COHN, H. SUSCHITZKY, J. Chem. Soc. (C) 1234, (1971).
M.J. HADDADIN, A.A. JARRAR, Tetrahedron Letters 1651, (1971).
J. ELGUERO, A. FRUCHIER, L. KNUTSSON, R. LAZARO, J. SANDSTRÖM, Can. J. Chem. 52, 2744, (1974).

J.H. POPLE, J. Chem. Phys., 37, 60, (1962).

H. NISHIHARA, K. NISHIHARA, T. UEFUJI, N. SAKOTA, Bull. Chem. Soc. Jap., 48, 553, (1975).

B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, C. RICHE, C. PASCARD-BILLY, Tetrahedron, 26, 3555, (1970).

B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, Can. J. Chem., 51, 573, (1973).

D.B. DAVIES, Md. ABUKHALED, J.C.S. Perkin II, 1651, (1973).

J. ELGUERO, C. MARZIN, M.E. PEEK, Org. Mag. Res., 7, 455, (1975).

W.E. STEWART, T.H. SIDDAL, Chem. Rev. 70, 517, (1970).

J. HOMER, Applied Spectroscopy Review, 9, 1, (1975).

S. BROWNSTEIN, V. BYSTROV, Can. J. Chem., 48, 243, (1970).

R. FREEMAN, H.D.W. HILL, B.L. TOMLINSON, L.D. HALL, J. Chem. Phys., 61, 4466, (1974).

G.C. LEVY, G.L. NELSON, J. Amer. Chem. Soc., 94, 4897, (1972).

W. Mc FARLANE, J.C.S. Chem. Comm. 418, (1970).

S. COMBRISSON, T. PRANGE, J. Mag. Res., 19, 108, (1975).

D.J. CHADWICK, G.D. HEAKINS, E.E. RICHARD, Tetrahedron Letters, 3184, (1974).

B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, F.W. WEHRLI, Tetrahedron Letters,1047,(1975).

R. FREEMAN, H.D.W. HILL, J. Chem. Phys., 54, 3367, (1971).
J. BIRDSALL, J. FEENEY, J.C.S. Chem. Comm., 316, (1972).

D.N. PINDER, J. Phys. Chem., 77, 567, (1973).
L. PAPPALARDO, J. ELGUERO, C. MARZIN, C.R. Acad. Sci., 2770 et 1163, (1973).
S. COMBRISSON, B.P. ROQUES, Tetrahedron, (1976), sous presse.

O. OSTER, E. BREITMAIER, W. VOELTER, "NMR Spectroscopy of Nuclei other than Protons", Ed. T. AXENROD, G. WEBB, (1974).
John Wiley Interscience, N.Y.
R. DESLAURIER, I.C.P. SMITH in "Topics in ^{13}C NMR Spectroscopy", Vol.2, ed. G.C. LEVY, John Wiley Interscience, N.Y. (1975).

W.A. THOMAS, M.K. WILLIAMS, J.C.S. Chem. Comm. 994, (1972).

35 - D.A. TORCHIA, J.R. LYERLA Jr, C.M. DEBER, J.Amer.Chem. Soc., 96, 5009, (1974).

36 - D.M. GRANT, B.V. CHENEY, J.Amer.Chem. Soc., 89, 5315, (1967).

37 - J.G. BATCHELOR, J. Amer. Chem. Soc., 97, 3410, (1975).

38 - C. GARBAY-JAUREGUIBERRY. Thèse - Paris VI, (1975).

39 - D.E. DORMAN, F.A. BOVEY, J. Org. Chem., 38, 2379, (1973).

40 - T. PRANGE, C. GARBAY-JAUREGUIBERRY, B.P. ROQUES, M. ANTHEUNIS, Biochem. Biophys. Res. Comm., 61, 104, (1974).

41 - E.T. FOSSEL, K.R.K. EASWARAN, E.R. BLOUT, Biopolymers, 14, 927, (1975).

42 - L. POBLIANI, M. ELLENBERGER, J. VALAT, Org. Magn. Res., 7, 61, (1975).

43 - L. POGLIANI, M. ELLENBERGER, J.Amer.Chem. Soc., 96, 1621, (1974).

44 - B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, R. WASYLISHEN, Tetrahedron, 1976, sous presse.

PARTIE EXPERIMENTALE

SYNTHESE DES MODELES

Les composés utilisés dans ce travail ont été préparés dans le Laboratoire du Professeur B.P. ROQUES. Leur pureté a été contrôlée par les méthodes classiques (chromatographie, point de fusion, etc...).

La synthèse de la plupart de ces composés a été rapportée dans la littérature.

Formyl-2 bromo-4 thiophène II [1]
Formyl-2 bromo-5 thiophène III [1]
Formyl-2 dibromo-4,5 thiophène I [2]
Acétyl-2 dibromo-4,5 thiophène IV [3]

Formyl-2 bromo-4 furanne VIII [4]
Acétyl-2 bromo-4 furanne [5]

Les synthèses des dérivés acétylés du pyrrole, V, VI, VII n'ont pas encore été publiées, excepté celle du N-acétyl nitro-3 pyrrole [6].

Les acyl indolines et tétrahydroquinoléines ont été préparées selon les méthodes de la littérature [7].

Les dérivés N-acylés des L.Pro et L.OH.Pro [8] ont été effectuées par condensation directe des chlorures d'acides correspondants sur les L.Pro et L.OH.Pro en milieu alcalin. Ces préparations seront décrites en détail dans une publication ultérieure.

ENREGISTREMENT DES SPECTRES DE PROTONS.

Les spectres de protons ont été enregistrés en balayage de fréquence sur un appareil VARIAN HA 100. La concentration est en général de l'ordre de 10%. La stabilisation champ-fréquence de l'appareil est réalisée à partir de la résonance du T.M.S. ou du H.M.D.S. présents dans la solution en concentration sensiblement égale à 2%. Le TMS ou le HMDS servent également

de référence interne pour la mesure des déplacements chimiques. Celle-ci se fait par lecture directe sur le fréquence-mètre incorporé à l'appareil. La précision des mesures est de ±1Hz.

Le second champ de radiofréquence nécessaire aux expériences de double irradiation est fourni par un générateur basse fréquence HEWLETT-PACKARD modèle 200 AB. L'intensité du champ radiofréquence est mesurée à l'aide de l'oscilloscope de l'appareil.

Dans les expériences à température variable, la température a été mesurée à l'aide de l'échantillon de méthanol (Varian) et les abaques correspondants (précision ±1°C). Nous estimons la précision des mesures des températures de coalescence à ±2°C.

MESURES D'EFFET OVERHAUSER.

Les solutions utilisées pour les expériences d'effet OVERHAUSER sont soigneusement filtrées et dégazées sous vide à très basse température [9]. L'échantillon est ensuite scellé. La concentration est de l'ordre de 10%.

L'irradiation du signal doit être faite avec la puissance minimum pour obtenir la saturation. L'intensité de cette puissance varie selon les cas, en particulier selon la largeur en Herz du signal irradié (Singulet-Multiplet) : plus le signal est large, plus il faut de puissance. D'une manière générale, l'intensité de l'irradiation est comprise entre celle utilisée dans les expériences de tickling et celle utilisée en double résonance.

L'effet OVERHAUSER est mesuré par intégration de l'aire du signal et non pas en se basant sur l'augmentation de la hauteur des pics. De petits couplages en effet peuvent être supprimés du fait de l'irradiation ce qui provoque une augmentation de la hauteur du signal mais ne reflète pas pour autant l'existence d'un accroissement OVERHAUSER. La surface du signal est mesurée par intégration sur une gamme très étalée (50Hz ou 100Hz). La valeur finale est la moyenne de 5 à 10 mesures. Il est nécessaire d'attendre, à la mise en route de l'irradiation et entre chaque intégration, un temps correspondant à plusieurs fois le temps de relaxation longitudinal du signal observé ($5T_1$). Celui-ci peut être très long en solution dégazée (de l'ordre de la minute).

Afin de ne pas modifier les conditions thermiques à l'intérieur de la sonde, on déplace l'irradiation, sans en modifier la puissance, dans une zone vierge du spectre (de quelques Herz à quelques dizaines de Herz), afin d'obtenir la mesure de la surface du signal en l'absence d'irradiation.

La précision des mesures est de ±3 à ±5%.

Nous avons également mesuré les effets OVERHAUSER en F.T.proton. Pour ce faire, les conditions suivantes sont retenues :

- Largeur spectrale 1000Hz
- Points d'acquisition 8192
  Soit une résolution de 0.25Hz/Point.
- Angle d'impulsion inférieur ou égal à 10°.

Dans ce cas la surface est obtenue par planimétrie du signal enregistré avec une expansion de 10 (gamme 100).

Notons que nous avons vérifié, dans le cas de la N-acétyl Proline XII, que les pourcentages d'accroissements OVERHAUSER obtenus en onde continue et en F.T. étaient égaux aux erreurs d'expérience près, à condition toutefois que l'angle d'impulsion soit choisi suffisamment petit (10°). L'avantage de la mesure en FT proton est, outre la possibilité d'utiliser des solutions diluées, celle de pouvoir mesurer la surface d'un signal proche de celui irradié (∿30Hz au minimum), ceci du fait de l'absence de battements entre la fréquence d'irradiation et d'observation.

MESURES DES TEMPS DE RELAXATION.

Les temps de relaxation ont été mesurés par la méthode d'Inversion-Retour modifiée,afin de donner directement $M_Z^O - M_Z(t)$.
La séquence utilisée est la suivante :

$$(\tau_{90},\ T_\infty,\ \tau_{180},\ t,\ \tau_{90},\ T_\infty)_n$$

Les pics ainsi obtenus sont positifs.

T_∞ est choisi au moins égal à 5 fois le temps de relaxation le plus long des protons de la molécule.

Les valeurs de t doivent encadrer la valeur de T_1 à mesurer.

Le nombre n de séquences dépend de la concentration de la solution. La précision des mesures est meilleure lorsque n est au moins égal à 5.

On porte ensuite sur un diagramme les logarithmes népériens des hauteurs de pic en fonction des valeurs de t .

$$\text{Log}\left(M_Z^0 - M_Z(t) \right) = - \frac{t}{T_1} + \text{cste.}$$

Dans le cas où le signal est un multiplet nous avons utilisé la hauteur moyenne des raies du multiplet. Les points obtenus s'alignent sur des droites de pente $- \frac{1}{T_1}$ (cf figure 20 chapitre II).

Nous avons pris soin d'effectuer ces mesures de temps de relaxation sur les mêmes solutions, dégazées sous vide et scellées,que celles ayant servi aux mesures d'effet OVERHAUSER.

SPECTRES DE CARBONE 13.

Les spectres de carbone 13, en abondance naturelle, ont été obtenus sur les Appareils Jeol PS 100 et Varian XL 100, par impulsions et transformée de Fourier. La largeur spectrale est de 5000Hz et le nombre de points d'acquisition de 8192. Dans ces conditions, la résolution du spectre est fixée à 1.25Hz/Point, ainsi que le temps d'acquisition à 0.8s.

L'angle d'impulsion est choisi en général inférieur ou au plus égal à 30°, ceci pour laisser au système de spins le temps de se relaxer pendant le temps d'acquisition.

Une irradiation hétéronucléaire modulée par bruit sature la résonance de tous les protons de la molécule. Les résonances des carbones ainsi découplés apparaissent sous forme de singulets dont la surface est augmentée par effet OVERHAUSER d'un facteur au plus égal à trois. Les déplacements chimiques des pics sont donnés directement par l'ordinateur par rapport au TMS pris comme référence interne. Les solvants choisis sont les solvants deutériés usuels en RMN.

Afin de réaliser le meilleur compromis : Rapidité d'enregistrement - Sensibilité, il a été tenu compte des remarques suivantes :

- Il est préférable de jouer sur la durée de l'impulsion et de déterminer dans chaque cas sa valeur optimum, plutôt que d'introduire un délai entre impulsions.

- Le nombre d'impulsions est fixé en fonction de la concentration.

- Les paramètres d'enregistrement doivent être modifiés lors d'enregistrements à température variable : à haute température, les temps de relaxation deviennent plus longs et l'intensité des pics diminue en accord avec la loi de BOLTZMAN. Il est donc prudent de diminuer la largeur d'impulsion et d'augmenter le nombre de ceux-ci. A basse température au contraire, les temps de relaxation diminuent et l'intensité des pics augmente par effet BOLTZMAN. On peut donc utiliser un angle d'impulsion plus grand (supérieur ou égal à 45°) et un nombre d'impulsions réduit.

Lorsque deux rotamères sont décoalescés dans le spectre de carbone 13, les pourcentages des deux espèces ne peuvent être obtenus directement en mesurant les hauteurs de pics que si les conditions suivantes sont respectées :

- Le spectre a été enregistré de façon à ne pas saturer par relaxation les pics servant à la mesure.

- Les signaux utiles concernent des carbones subissant un effet OVERHAUSER maximum et ce,dans les deux rotamères.

La mesure des températures lors d'enregistrements à température variable est effectuée soit en introduisant un thermomètre directement dans l'échantillon (Ø 10mm) soit en utilisant un échantillon de furfural [10]. Celle-ci doit se faire dans les conditions réelles d'enregistrement du spectre (irradiation par bruit, impulsions), de façon à tenir compte du dégagement de chaleur provoqué au sein même de la solution par ces paramètres.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Y.L. GOLDFARB, Y.B. VOL'KENSTEIN, B.V. LOPATIN, Zh. Obshch. Khim., 34, 969 (1964).

2 - B.P. ROQUES, M.C. ZALUSKI, M. DUTHEIL, Bull. Soc. Chim., 1, 238 (1971).

3 - Y.B. VOL'KENSTEIN, Y.L. GOLDFARB, Doklady. Akad. Nank. SSSR., 138, 161 (1961).

4 - M. ROBBA, M.C. ZALUSKI, C.R. Acad. Sci. France, Série C, 268, 1884 (1969).

5 - M.C. ZALUSKI, Thèse d'état. PARIS (1970).

6 - S. COMBRISSON, B.P. ROQUES, Tetrahedron (1976). Sous presse.

7 - T. LESNIAK Roczniki Chem., 36, 1737 (1962).
A. WISCHNEGRADSKY Ber., 13, 2400 (1880).

8 - B.P. ROQUES, S. COMBRISSON, R. WASYLISHEN, Tétrahedron (1976). Sous presse.

9 - R.A. BELL, J.K. SAUNDERS, Can. J. Chem., 48, 1114 (1970).

10 - S. COMBRISSON, T. PRANGE, J. Mag. Res., 19 , 108 (1075)